



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **3 023 741**

⑮ Int. Cl.:

**A61K 38/02** (2006.01)  
**A61K 38/10** (2006.01)  
**A61K 38/16** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 9/50** (2006.01)  
**A61K 47/32** (2006.01)  
**A61K 47/36** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2017 E 23173177 (9)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2025 EP 4252849**

⑭ Título: **Sistemas de acción prolongada que comprenden acetato de glatirámero**

⑯ Prioridad:

**31.08.2016 US 201662381598 P**

⑯ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**03.06.2025**

⑯ Titular/es:

**MAPI PHARMA LTD. (100.00%)  
16 Einstein Street Weizmann Science Park P.O.  
Box 4113  
74140 Ness Ziona, IL**

⑯ Inventor/es:

**BLEICH KIMELMAN, NADAV;  
RUBNOV, SHAI;  
MAROM, EHUD y  
DANON, URI**

⑯ Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

**ES 3 023 741 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

Sistemas de acción prolongada que comprenden acetato de glatirámero

5 **Campo de la invención**

La presente invención generalmente se refiere a usos terapéuticos de una forma farmacéutica duradera de acetato de glatirámero (GA). Particularmente, la presente invención se refiere a una formulación de acción prolongada que comprende una dosis de 40 mg de acetato de glatirámero para su uso en un método para prevenir o retrasar la progresión de la esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR) en un paciente humano que padece EMRR, en donde la formulación de acción prolongada se administra en una pauta de una sola inyección por vía intramuscular cada 2 a 6 semanas.

10 **Antecedentes de la invención**

15 La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmunitaria crónica y debilitante del sistema nervioso central (SNC). La actividad de la enfermedad EM puede monitorizarse mediante imágenes de resonancia magnética (IRM) del cerebro, acumulación de discapacidad, así como tasa y gravedad de recaídas. Existen varias formas de esclerosis múltiple, que incluyen la esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR). Los pacientes que padecen EMRR experimentan exacerbaciones o recaídas esporádicas, así como períodos de remisión.

20 Se han aprobado múltiples terapias para la recaída de las formas remitente de esclerosis múltiple (EM), que incluyen COPAXONE® (acetato de glatirámero), TYSABRI® (natalizumab), PLEGRIDY® (peginterferón beta-1a) y ZINBRYTA® (daclizumab). Se han informado diversas medidas de eficacia terapéutica para estas terapias. Un objetivo importante del tratamiento es Sin indicios de actividad de la esclerosis múltiple (NEDA), que se ha convertido en una nueva medida de resultados (Rotstein y col., JAMA Neurol., 2015, Vol. 72(2):152-158).

25 Acetato de glatirámero

30 El copolímero-1, también conocido como acetato de glatirámero (GA), cuyo nombre comercial es COPAXONE®, comprende las sales acetato de una mezcla de polipéptidos sintéticos que contienen ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina. Las fracciones molares promedio de los aminoácidos son 0,141, 0,427, 0,095 y 0,338, respectivamente, y el peso molecular promedio del copolímero-1 está entre 5000 y 9000 daltons. Químicamente, el acetato de glatirámero se denomina polímero de ácido L-glutámico con acetato de L-alanina, L-lisina y L-tirosina (sal). 35 Su fórmula estructural es: (Glu, Ala, Lys, Tyr)<sub>x</sub>CH<sub>3</sub>COOH; (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>•C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>•C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>•C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>0</sub>3)<sub>x</sub>•XC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [CAS - 147245-92-9]. COPAXONE® es una solución transparente, incolora a ligeramente amarilla, estéril, apirógena para inyección subcutánea. Cada mililitro contiene 20 mg o 40 mg de acetato de glatirámero y 40 mg de manitol. El intervalo de pH de la solución es de aproximadamente 5,5 a 7,0 (COPAXONE®, Información de prescripción completa, 2009). COPAXONE® se indica para la reducción de la frecuencia de recaídas en pacientes con EMRR, que incluye 40 pacientes que han experimentado un primer episodio clínico y tienen características de RMI coherentes con una esclerosis múltiple (COPAXONE®, inyección de acetato de glatirámero, Información de prescripción completa, 2016).

45 Mecanismo de Acción

50 El mecanismo de acción del acetato de glatirámero es desconocido, aunque han surgido algunas propiedades inmunológicas importantes de este copolímero. La administración de copolímero1 cambia la población de células T, de células Th1 proinflamatorias a células Th2 reguladoras que suprime la respuesta inflamatoria (etiqueta FDA de Copaxone®). Dada su similitud con la proteína básica de la mielina, el copolímero1 también puede actuar como un señuelo, al desviar una respuesta autoinmune contra la mielina. Sin embargo, la integridad de la barrera hematoencefálica no se afecta apreciablemente por el copolímero1, al menos no en las primeras etapas del tratamiento.

55 El copolímero-1 es un no autoantígeno que se ha demostrado que suprime la encefalomielitis alérgica experimental (EAE) inducida por diversos agentes encefalítogénicos que incluyen el homogeneizado de la médula espinal de ratón (MSCH) que incluye todos los antígenos de mielina, tales como la proteína básica de mielina (MBP) (Sela y col., Bull Inst. Pasteur (1990) 88 303-314), proteína proteolipídica (PLP) (Teitelbaum y col., J. Neuroimmunol. (1996) 64 209-217) y glicoproteína de mielina del oligodendrocto (MOG) (Ben-Nun y col., J. Neurol. (1996) 243 (Supl. 1) S14-S22) en una variedad de especies. La EAE es un modelo aceptado para la esclerosis múltiple.

60 En ensayos clínicos de la fase III, se descubrió que las inyecciones subcutáneas diarias de copolímero-1 ralentizaban la progresión de la discapacidad y reducían la tasa de recaídas en la esclerosis múltiple remitente-recurrente (Johnson KP, Neurology (1995), 1, 65-70). La terapia con copolímero-1 actualmente se limita a la administración subcutánea diaria o tres veces por semana. El tratamiento con copolímero-1 por ingestión o inhalación se expone en la patente US-6,214,791, pero no se ha demostrado que estas vías de administración alcancen la eficacia clínica en pacientes humanos.

## Dosis probadas

COPAXONE® está aprobado desde 1996 para tratar la esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR) en una dosis de 20 mg administrada por inyecciones subcutáneas diarias. Desde 2014, COPAXONE® también se ha aprobado en una dosis de 40 mg administrada por tres inyecciones por semana, con un intervalo de al menos 48 horas entre ellas. En comparación con la administración diaria de COPAXONE® en la dosis de 20 mg, la última dosis y pauta reducen el número anual de inyecciones en aproximadamente 200, manteniendo al mismo tiempo la misma eficacia.

## Efectos secundarios

Actualmente, algunos tratamientos aprobados para la esclerosis múltiple implican la autoinyección del principio activo. Los problemas observados frecuentemente en el lugar de la inyección incluyen irritación, hipersensibilidad, inflamación, dolor y aun necrosis (en el caso del tratamiento con interferón 1 $\beta$ ) y un bajo nivel de conformidad del paciente.

Los efectos secundarios generalmente incluyen un bullo en el lugar de la inyección (reacción en el lugar de la inyección), dolores, fiebre, y escalofríos. Estos efectos secundarios son generalmente de naturaleza leve. Ocasionalmente, una reacción ocurre minutos después de la inyección en la cual hay sofocos, dificultad para respirar, ansiedad y latidos cardíacos rápidos. Estos efectos secundarios desaparecen en treinta minutos. A lo largo del tiempo, se puede desarrollar una abolladura visible en el lugar de la inyección debido a la destrucción local del tejido graso, conocida como lipoatrofia. Por lo tanto, es deseable un método alternativo de administración.

Se han informado varios efectos secundarios graves para el acetato de glatirámero, de acuerdo con la etiqueta de prescripción de la FDA, estos incluyen efectos secundarios graves en el sistema cardiovascular del cuerpo, el sistema digestivo (que incluye el hígado), el sistema hemático y linfático, el sistema musculoesquelético, el sistema nervioso, el aparato respiratorio, los sentidos especiales (en particular los ojos), el sistema urogenital; también se han informado trastornos metabólicos y nutricionales; sin embargo, no se ha establecido definitivamente un vínculo entre el acetato de glatirámero y estos efectos adversos (etiqueta FDA de COPAXONE®).

## Sistemas de acción prolongada

La vía parenteral por inyección intravenosa (IV), intramuscular (IM) o subcutánea (SC) es la forma más común y eficaz de administración para fármacos de peso molecular pequeño así como grande. Sin embargo, el dolor, la incomodidad y los inconvenientes debidos a los pinchazos de las agujas hacen a este modo de administración del fármaco el menos preferido por los pacientes. Por lo tanto, se prefiere cualquier tecnología de administración de fármacos que pueda, como mínimo, reducir el número total de inyecciones. Tales reducciones en la frecuencia de dosificación de fármacos en la práctica pueden lograrse mediante el uso de formulaciones de acción prolongada inyectables que sean capaces de liberar fármacos de una manera lenta pero predecible y, por consiguiente, mejorar la conformidad. Para muchos medicamentos de bajo peso molecular, dependiendo de la dosis, puede ser posible reducir la frecuencia de inyección de una vez al día a una o dos veces al mes o aun más (6 meses) mediante el empleo de sistemas de acción prolongada. Para fármacos de gran peso molecular y, en particular, para fármacos proteicos o polipeptídicos, ha habido poco éxito en el desarrollo de formulaciones de acción prolongada.

Las micropartículas, los implantes y los geles son las formas más comunes de dispositivos poliméricos biodegradables que se usan en la práctica para prolongar la liberación de fármacos en el cuerpo. Las micropartículas se suspenden en un medio acuoso justo antes de la inyección y se puede cargar tanto como 40 % de sólidos en las suspensiones. Las formulaciones de implante/barra se administran al tejido SC/IM con la ayuda de agujas especiales en el estado seco sin la necesidad de un medio acuoso. Esta característica de las barras/implantes permite que se administren masas de formulación superiores, así como contenido de fármaco. Además, en las barras/implantes, los problemas de estallido inicial se minimizan debido al área mucho más pequeña de los implantes en comparación con las micropartículas. Además de los sistemas biodegradables, hay implantes no biodegradables y bombas de infusión que pueden llevarse fuera del cuerpo. Los implantes no biodegradables requieren la visita de un médico no solo para implantar el dispositivo en el tejido SC/IM, sino también para retirarlos después del período de liberación del fármaco.

Las composiciones inyectables que contienen preparaciones de micropartículas son particularmente susceptibles a problemas. Las suspensiones de micropartículas pueden contener tanto como 40 % de sólidos en comparación con 0,5-5 % de sólidos en otros tipos de suspensiones inyectables. Además, las micropartículas que se usan en los productos de acción prolongada inyectables oscilan en tamaño hasta aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  (promedio, 60-100  $\mu\text{m}$ ), en comparación con un tamaño de partícula de menos de 5  $\mu\text{m}$  que se recomienda para la administración IM o SC. Las concentraciones superiores de sólidos, así como el tamaño más grande de las partículas sólidas, requieren un tamaño más grande de aguja (alrededor de calibre 18-21) para la inyección. En general, a pesar de los usos infrecuentes de agujas más grandes e incómodas, los pacientes aún prefieren formas farmacéuticas que se administren menos frecuentemente a las inyecciones diarias de fármacos con una aguja más pequeña.

Los poliésteres biodegradables de ácido poliláctico (PLA) y los copolímeros de láctido y glicolído denominados ácido poliláctico-co-glicolíco o poliláctido-co-glicolído (PLGA) son los polímeros más comunes utilizados en formas

farmacéuticas biodegradables. El PLA es una molécula hidrófoba y el PLGA se degrada más rápido que el PLA debido a la presencia de más grupos glicólido hidrófilos. Estos polímeros biocompatibles se someten a una escisión hidrolítica aleatoria, no enzimática, de los enlaces tipo éster para formar ácido láctico y ácido glicólico, los cuales son compuestos metabólicos normales en el cuerpo. Las suturas reabsorbibles, los clips y los implantes son las primeras aplicaciones de estos polímeros. El Southern Research Institute desarrolló la primera sutura reabsorbible sintética (DEXON®) en 1970. La primera patente que describe el uso de polímeros de PLGA en una forma farmacéutica de liberación sostenida apareció en 1973 (US-3.773.919).

Hoy en día, los polímeros de PLGA son comercializados por múltiples proveedores. Además de PLGA y PLA, los polímeros celulósicos naturales tales como el almidón, los derivados del almidón, el dextrano y los polímeros sintéticos que no son PLGA también se exploran como polímeros biodegradables en tales sistemas.

La patente WO 2011/080733 otorgada a algunos de los inventores describe composiciones farmacéuticas parenterales de acción prolongada que comprenden glatirámero. Khan y col., (Ann. Neurol. 2013, Vol. 73, páginas 705-713) describe un estudio para evaluar la eficacia y seguridad de 40 mg de acetato de glatirámero administrado 3 veces por semana en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR). Las patentes US-8.232.250, 8.399.413, 8.969.302, 9.155.776 y 9.402.874 describen métodos para aliviar los síntomas de la esclerosis múltiple recurrente-remitente mediante tres inyecciones de 40 mg de GA durante un período de siete días.

Hasta la fecha, no se probaron formas farmacéuticas duradera de acetato de glatirámero para determinar la seguridad y eficacia en seres humanos afectados por EMRR, y por lo tanto no están comercialmente disponibles para tratar a seres humanos. Esta es una necesidad médica insatisfecha, ya que estas formulaciones serían extremadamente beneficiosas para muchos pacientes.

Por medio de su información de antecedentes, la patente WO 2018/042423 expone un proceso mejorado para preparar micropartículas que contienen GA que tienen niveles bajos de disolvente residual, en particular, hidrocarburos halogenados. El proceso incluye la aplicación de una corriente de aire o vacío durante la etapa de evaporación del disolvente. Las micropartículas de GA se preparan en forma de una formulación de acción prolongada adecuada para la inyección intramuscular y adecuada para un programa de dosificación de aproximadamente una vez a la semana a aproximadamente una vez cada 6 meses (acción duradera). La patente US-2012/015891 expone composiciones farmacéuticas parenterales de acción prolongada que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de GA o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable del glatirámero, que contienen típicamente entre aproximadamente 20 y 750 mg del ingrediente activo, diseñadas para liberarse durante un período que varía de un par de semanas a cierto número de meses. La patente US-2012/015891 enseña además un método para tratar la esclerosis múltiple mediante la administración parenteral de dicha composición farmacéutica duradera a un sujeto que necesite de la misma, sin proporcionar un régimen de dosificación concreto.

### Resumen de la invención

La presente invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjunto.

Ahora se expone por primera vez que las composiciones farmacéuticas duraderas y las formulaciones de acción prolongada para usos de acuerdo con los principios expuestos en la presente memoria proporcionan una eficacia terapéutica igual o superior a las formas farmacéuticas comercialmente disponibles inyectables diarias o tres veces por semana, es decir, COPAXONE®. Además, se ha descubierto sorprendentemente que una sola administración de acción prolongada de 40 mg de acetato de glatirámero de acuerdo con la exposición cada 4 semanas es al menos tan terapéuticamente eficaz como las inyecciones diarias de 20 mg de acetato de glatirámero o la administración tres veces por semana de 40 mg de acetato de glatirámero, disminuyendo por lo tanto la necesidad de administraciones de GA (inyecciones) en un factor de 28 y 12, respectivamente. Es importante destacar que la eficiencia terapéutica es comparable a pesar del hecho de que la dosificación administrada total de GA se reduce en un factor de 14 y 12, respectivamente. El tratamiento de pacientes con EM mediante métodos expuestos en la presente memoria requiere menos inyecciones con dosificaciones más bajas de GA, en comparación con las terapias disponibles previamente con acetato de glatirámero.

Se expone además en la presente memoria por primera vez que la formulación de acción prolongada para el uso en los métodos de acuerdo con la presente invención tuvo resultados sustancialmente superiores después de un año de tratamiento para lograr Sin indicios de actividad de la esclerosis múltiple (NEDA) en comparación con los resultados de NEDA de un año para otros fármacos para la EM, tales como TYSABRI® (natalizumab), PLEGGRIDY® (interferón beta-1a pegilado) y ZINBRYTA® (daclizumab). En consecuencia, el tratamiento con composiciones de acuerdo con los principios de la invención mejora la probabilidad de Sin indicios de actividad de la esclerosis múltiple en comparación con las terapias conocidas.

La presente invención proporciona, en un aspecto, una formulación de acción prolongada que comprende una dosis de 40 mg de acetato de glatirámero (GA) para su uso en un método para prevenir o retrasar la progresión de la esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR) en un paciente humano que padece EMRR, en donde la formulación de acción prolongada se administra en una pauta de una sola inyección por vía intramuscular cada 2 a 6 semanas.

En ciertas realizaciones, la formulación de acción prolongada se administrará una vez cada 4 semanas. En algunas realizaciones, la formulación de acción prolongada se administrará una vez cada 4 semanas durante un período de un año.

5 En ciertas realizaciones, la formulación de acción prolongada comprende además un portador biodegradable farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA), ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA) y cualquier combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, el portador biodegradable es PLGA.

10 En ciertas realizaciones, la formulación de acción prolongada está en forma de micropartículas que comprenden una fase acuosa interna que comprende el GA, una fase polimérica inmiscible en agua que comprende un polímero biodegradable o no biodegradable y una fase acuosa externa.

15 En ciertas realizaciones, la formulación de acción prolongada está en forma de micropartículas preparadas mediante un proceso de doble emulsificación de agua en aceite en agua (w/o/w).

20 En ciertas realizaciones, la fase acuosa externa comprende un tensioactivo seleccionado de entre alcohol polivinílico (PVA), polisorbato, copolímeros de bloque de óxido de polietileno-óxido de polipropileno y ésteres de celulosa. En ciertas realizaciones, el tensioactivo es PVA.

En ciertas realizaciones, la formulación de acción prolongada comprende del 20 % al 30 % de sólidos.

25 En ciertas realizaciones, la relación de peso entre el GA y el portador biodegradable farmacéuticamente aceptable está entre 1: 1 y 1:100. En ciertas realizaciones, la relación de peso entre el GA y el portador biodegradable farmacéuticamente aceptable está entre 1:5 a 1:25.

#### Breve descripción de las figuras

30 La **Figura 1** muestra los resultados de la puntuación clínica media para el control de solución salina, COPAXONE® (2 mg de GA, días 0-8) y GA de acción prolongada (4 mg de GA, día 0) en grupos de ratones C57BL/6. \*P<0,05 para todos los grupos de tratamiento en comparación con el control no tratado, ANOVA de Factor único seguido de un ensayo T de una cola, presuponiendo una varianza desigual. N = 20 / grupo, +/- error estándar.

35 La **Figura 2** muestra los resultados de peso corporal medio para el control de solución salina, COPAXONE® (2 mg de GA, días 0-8) y GA de acción prolongada (4 mg de GA, día 0) en grupos de ratones C57BL/6. \* P<0,05 para todos los grupos de tratamiento en comparación con el control no tratado, \*\* P<0,05 para el grupo COPAXONE® en comparación con el control no tratado, ANOVA de un factor seguido de un ensayo T unilateral, presuponiendo una varianza desigual. N = 20 / grupo, +/- error estándar.

#### 40 Descripción detallada de la invención

45 En la presente memoria, se proporcionan formulaciones de acción prolongada duraderas de acetato de glatirámero, que proporcionan una eficacia terapéutica igual o superior en comparación con las inyecciones diarias o tres veces por semana de COPAXONE® y, por lo tanto, resultan en un cumplimiento terapéutico mejorado del paciente. Además de proporcionar una eficacia terapéutica igual o superior, las inyecciones duraderas o implantes expuestos en la presente memoria reducen los efectos secundarios adversos resultantes de las inyecciones frecuentes.

50 Sorprendentemente, el tratamiento estándar actual para pacientes con EM, es decir, la administración diaria de 20 mg de GA mediante inyección, es innecesariamente agresivo en términos del fármaco total usado y la frecuencia de administración invasiva. Específicamente, se ha descubierto sorprendentemente que 40 mg de GA, administrados una vez cada 28 días es suficiente para lograr una eficacia clínica beneficiosa, que es al menos comparable con la eficacia clínica beneficiosa de GA administrado cada día durante un período de 28 días para una dosis total de 560 mg. En la presente memoria se proporciona una formulación de acción prolongada que comprende dosis de 40 mg de acetato de glatirámero (GA) para su uso en el método de tratamiento de EM con una disminución de 14 veces en la dosis administrada y una disminución de 28 veces en la frecuencia de administración, en comparación con el tratamiento habitual original y aún vigente.

60 La formulación de acción prolongada proporcionada en la presente memoria es además superior al régimen de terapia con COPAXONE® más reciente, que incluye una administración tres veces por semana de 40 mg de GA. En este caso, la formulación de acción prolongada para usos de acuerdo con la presente invención proporciona una reducción de 12 Veces en la dosis administrada total y en la frecuencia de administración de GA.

65 La presente invención proporciona, en un aspecto, una formulación de acción prolongada que comprende una dosis de 40 mg de GA para su uso en un método para prevenir o retrasar la progresión de la esclerosis múltiple recurrente-

remitente (EMRR) en un paciente humano que padece EMRR, en donde la formulación de acción prolongada se administra en una pauta de una sola inyección por vía intramuscular cada 2 a 6 semanas.

- 5 La presente memoria expone, aunque no está cubierto por el objeto de las reivindicaciones, un método para aliviar al menos un síntoma de esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) en un paciente humano que sufre de EMRR o un paciente humano que ha experimentado un primer síntoma clínico o episodio o un paciente humano que se determina que tiene un alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida, que comprende administrar al paciente un régimen terapéuticamente eficaz de una sola inyección de una formulación de acción prolongada duradera que comprende una dosis de 40 mg de glatirámero o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de glatirámero cada 2 a 6 semanas, siendo el régimen suficiente para aliviar al menos un síntoma del paciente, en donde el síntoma se selecciona del grupo que consiste en la frecuencia de recaídas, el número de lesiones realizadas o el número de imágenes de nuevas lesiones de la IRM del cerebro y la puntuación de la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) del paciente.
- 10 15 En ciertas realizaciones, la formulación de acción prolongada se administrará una vez cada 3 a 5 semanas. En ciertas realizaciones, la formulación de acción prolongada se administrará una vez cada 4 semanas.

20 25 El término “duradero”, como se usa en la presente memoria, se refiere a una composición la cual proporcione una liberación prolongada, sostenida o extendida de la sal de glatirámero a la circulación sistémica general de un sujeto o a sitios locales de acción en un sujeto. Este término puede referirse adicionalmente a una composición la cual proporcione una duración de acción prolongada, sostenida o extendida (farmacocinética) de la sal de glatirámero en un sujeto.

30 35 El término “tratar”, como se usa en la presente memoria, se refiere a la supresión o alivio de al menos un síntoma después de la presentación de la esclerosis múltiple. Los síntomas comunes después de la presentación de la esclerosis múltiple incluyen, aunque no de forma limitativa, reducción o pérdida de la visión, tropiezos y marcha irregular, dificultad para hablar, así como frecuencia urinaria e incontinencia. Además, la esclerosis múltiple puede causar cambios de humor y depresión, espasmos musculares y parálisis severa.

40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730 9735 9740 9745 9750 9755 9760 9765 9770 9775 9780 9785 9790 9795 9800 9805 9810 9815 9820 9825 9830 9835 9840 9845 9850 9855 9860 9865 9870 9875 9880 9885 9890 9895 9900 9905 9910 9915 9920 9925 9930 9935 9940 9945 9950 9955 9960 9965 9970 9975 9980 9985 9990 9995 10000 10005 10010 10015 10020 10025 10030 10035 10040 10045 10050 10055 10060 10065 10070 10075 10080 10085 10090 10095 10100 10105 10110 10115 10120 10125 10130 10135 10140 10145 10150 10155 10160 10165 10170 10175 10180 10185 10190 10195 10200 10205 10210 10215 10220 10225 10230 10235 10240 10245 10250 10255 10260 10265 10270 10275 10280 10285 10290 10295 10300 10305 10310 10315 10320 10325 10330 10335 10340 10345 10350 10355 10360 10365 10370 10375 10380 10385 10390 10395 10400 10405 10410 10415 10420 10425 10430 10435 10440 10445 10450 10455 1046

polifosfaceno. De acuerdo con algunas realizaciones, el portador se selecciona de entre PLGA, PLA, PGA y cualquier combinación de los mismos. Cada posibilidad representa una realización independiente.

- 5 En ciertas realizaciones, el al menos un síntoma aliviado es la frecuencia de recaídas y el número de lesiones realizadas o el número de nuevas imágenes de lesiones de la IRM cerebral.
- 10 En ciertas realizaciones, el al menos un síntoma aliviado es el número de lesiones realizadas o el número de nuevas imágenes de lesiones de la IRM cerebral y la puntuación de Escala de estado de discapacidad expandida (EDSS) del paciente.
- 15 En ciertas realizaciones, el al menos un síntoma aliviado es la frecuencia de recaídas y la puntuación de Escala de estado de discapacidad expandida (EDSS) del paciente.
- 20 Los copolímeros se pueden fabricar mediante cualquier procedimiento disponible para un experto en la técnica. Por ejemplo, los copolímeros se pueden fabricar bajo condiciones de condensación al usar la relación molar deseada de aminoácidos en disolución, o mediante procedimientos sintéticos en fase sólida. Las condiciones de condensación incluyen la temperatura, el pH, y las condiciones de disolvente adecuados para condensar el grupo carboxilo de un aminoácido con el grupo amino de otro aminoácido para formar un enlace peptídico. Se pueden usar agentes de condensación, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida, para facilitar la formación del enlace peptídico.
- 25 En algunas realizaciones, la composición obtenible puede comprender cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de glatirámero, que incluye, aunque no de forma limitativa, sulfato, pirosulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, clorhidrato, bromhidrato, yoduro de hidrógeno, acetato, nitrato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, tocoferilsuccinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino 1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xileno sulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato,  $\beta$ -hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-2-sulfonato, p-toluenosulfonato, mandelato y sales similares. Cada posibilidad representa una realización independiente.
- 35 En ciertas realizaciones, las formas farmacéuticas incluyen, aunque no de forma limitativa, sistemas de acción prolongada inyectables biodegradables tales como sistemas de acción prolongada inyectables basados en PLGA; sistemas de acción prolongada inyectables no basados en PLGA, y geles o dispersiones biodegradables inyectables. Cada posibilidad representa una realización independiente. El término "biodegradable" como se usa en la presente memoria se refiere a un componente el cual erosiona o degrada sus superficies a lo largo del tiempo debido, al menos en parte, al contacto con sustancias que se encuentran en los fluidos tisulares circundantes, o por acción celular. En particular, el componente biodegradable es un polímero tal como, aunque no de forma limitativa, polímeros basados en ácido láctico tales como poliláctidos, p. ej., polí(D, L-láctido), es decir, PLA; polímeros a base de ácido glicólico, tales como poliglicólicos o ácido polí(glicólico) (PGA), p. ej., LACTEL®; polí(D, L-láctido-co-glicólido), es decir, PLGA, (RESOMER® RG-504, RESOMER® RG-502, RESOMER® RG-504H, RESOMER® RG-502H, RESOMER® RG-504S, RESOMER® RG-502S, LACTEL®); policaprolactonas tales como polí(e-caprolactona), es decir, PCL (LACTEL®); polianhídridos; ácido polí(sebálico) SA; ácido polí(ricenólico) RA; ácido polí(fumárico) FA; polí(dímero de ácido graso), FAD; ácido polí(tereftálico) TA; ácido polí(isoftálico) IPA; polí(p-{carboxifenoxy}metano), CPM; polí(p-{carboxifenoxy}propano), CPP; polí(p-{carboxifenoxy}hexano)s CPH; poliaminas, poliuretanos, poliésteramidas, poliotioésteres {CHDM: cis/trans-ciclohexilo dimetanol, HD: 1,6-hexanodiol. DETOU: (3,9-dietilideno-2,4,8,10-tetraoxaspiro-undecano)}; polidioxanonas; polihidroxibutiratos; oxalatos de polialqueno; poliamidas; poliésteramidas; poliuretanos; poliacetales; policetales; policarbonatos; poliortocarbonatos; polisiloxanos; polifosfacenos; succinatos; ácido hialurónico; ácido polí(málico); polí(aminoácidos); polihidroxivaleratos; polialquilenosuccinatos; polivinilpirrolidona; poliestireno; ésteres de celulosa sintética; ácidos poliacrílicos; ácido polibutírico; copolímeros tribloque (PLGA-PEG-PLGA), copolímeros tribloque (PEG-PLGA-PEG), polí(N-isopropilacrilamida) (PNIPAAm), copolímeros tribloque de óxido de polí(etileno)- óxido de polí(propileno)- óxido de polí(etileno) (PEO-PPO-PEO), ácido polivalérico; polietilenglicol; polihidroxialquilcelulosa; quitina; quitosana; poliortoésteres y copolímeros, terpolímeros; lípidos tales como colesterol, lecitina; ácido polí(glutámico-co-etyl glutamato) y similares, o mezclas de los mismos.
- 50 En algunas realizaciones, las composiciones expuestas en la presente memoria comprenden un polímero biodegradable seleccionado de entre, aunque no de forma limitativa, PLGA, PLA, PGA, policaprolactona, polihidroxibutirato, polioortoésteres, polialcanohidruros, gelatina, colágeno, celulosa oxidada, polifosfaceno y similares. Cada posibilidad representa una realización independiente.
- 55 En ciertas realizaciones, el polímero biodegradable es un polímero a base de ácido láctico, por ejemplo poliláctido, o polí(D, L-láctido-co-glicólido) es decir PLGA. El polímero biodegradable puede estar presente en una cantidad entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 98 % p/p de la composición. El polímero basado en ácido láctico tiene

una relación de monómeros de ácido láctico a ácido glicólico en el intervalo de 100:0 a aproximadamente 0:100, por ejemplo de 100:0 a aproximadamente 10:90 y tiene un peso molecular promedio de aproximadamente desde 1000 hasta 200 000 dalton. Sin embargo, se entiende que la cantidad de polímero biodegradable está determinada por parámetros tales como la duración del uso y similares.

5 De acuerdo con realizaciones particulares, las composiciones farmacéuticas duraderas expuestas en la presente memoria están en forma de micropartículas preparadas mediante un proceso de doble emulsificación de agua en aceite en agua. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas duraderas comprenden una fase acuosa interna que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de glatirámero, una fase polimérica inmiscible en agua que comprende un portador seleccionado de entre un polímero biodegradable y no biodegradable, y una fase acuosa externa. En otras realizaciones, la fase polimérica inmiscible en agua comprende un polímero biodegradable seleccionado de entre PLGA, PLA y combinaciones de los mismos. Cada posibilidad representa una realización independiente. En realizaciones adicionales, la fase acuosa externa comprende un tensioactivo seleccionado de entre alcohol poli(vinílico) (PVA), polisorbato, copolímeros de bloque de óxido de polietileno-óxido de polipropileno y ésteres de celulosa. Cada posibilidad representa una realización independiente.

10 Las composiciones expuestas en la presente memoria pueden también comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de entre, aunque no de forma limitativa, tensioactivos auxiliares, disolventes/cosolventes, disolventes inmiscibles en agua, agua, disolventes miscibles en agua, componentes oleosos, disolventes hidrófilos, emulsionantes, conservantes, antioxidantes, agentes antiespumantes, estabilizadores, agentes tamponadores, agentes reguladores del pH, agentes osmóticos, agentes formadores de canales, agentes de ajuste osmótico o cualquier otro excipiente conocido en la técnica. Los tensioactivos auxiliares adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, polietilenglicoles, copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno conocidos como "poloxámero", ésteres de ácidos grasos de poliglicerina tales como monolaurato de decaglicerilo y monomiristato de decaglicerilo, éster de ácidos grasos de sorbitán tal como monoestearato de sorbitán, éster de ácidos grasos de polioxietilensorbitán tal como monooleato de polioxietilensorbitán (Tween), éster de ácidos grasos de polietilenglicol tal como monoestearato de polioxietileno, polioxietileno alquil éter tal como éter laurílico de polioxietileno, aceite de ricino de polioxietileno y aceite de ricino endurecido tal como aceite de ricino endurecido de polioxietileno, y similares o mezclas de los mismos. Cada posibilidad representa una realización independiente. Los disolventes/cosolventes adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, alcoholes, triacetina, dimetilisosorbida, glicofurol, carbonato de propileno, agua, dimetilacetamida y similares o mezclas de los mismos. Cada posibilidad representa una realización independiente. Los agentes antiespumantes adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, emulsiones de silicio o sesquioleato de sorbitán. Los estabilizadores adecuados para prevenir o reducir el deterioro de los componentes en las composiciones expuestas en la presente memoria incluyen, aunque no de forma limitativa, antioxidantes tales como glicina, a-tocoferol o ascorbato, BHA, BHT y similares o mezclas de los mismos. Cada posibilidad representa una realización independiente. Los modificadores de tonicidad adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, manitol, cloruro de sodio y glucosa. Cada posibilidad representa una realización independiente. Los agentes tamponadores adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, acetatos, fosfatos y citratos con cationes adecuados. Cada posibilidad representa una realización independiente.

15 40 El tamaño de partícula de la "emulsión doble de agua en aceite en agua (w/o/w)" se puede determinar mediante diversos parámetros que incluyen, aunque no de forma limitativa, la cantidad de fuerza aplicada en esta etapa, la velocidad de mezclado, tipo y concentración de tensioactivo, etc. Los tamaños de partícula adecuados oscilan entre aproximadamente 1 y 100 µm.

20 45 50 Los sistemas de acción prolongada expuestos en la presente memoria abarcan cualquier forma conocida por un experto en la técnica. Las formas adecuadas incluyen, aunque no de forma limitativa, microesferas biodegradables o no biodegradables, varillas implantables, cápsulas implantables y anillos implantables. Cada posibilidad representa una realización independiente. Además se contemplan matrices erosionables y de acción prolongada de gel de liberación prolongada. Cada posibilidad representa una realización independiente. Se describen sistemas implantables adecuados, por ejemplo, en la patente US-2008/0063687. Las varillas implantables se pueden preparar como se conoce en la técnica usando micro extrusoras adecuadas.

25 55 60 65 En algunas realizaciones, las formulaciones de acción prolongada expuestas en la presente memoria incluyen, aunque no de forma limitativa, suspensiones de acetato de glatirámero en agua, fase de aceite o cera; complejos polielectrolíticos poco solubles de acetato de glatirámero; matrices formadoras de gel en el sitio basadas en la combinación del disolvente miscible en agua con acetato de glatirámero; y micropartículas poliméricas biodegradables con acetato de glatirámero incorporado. Cada posibilidad representa una realización independiente. En particular, las composiciones expuestas en la presente memoria están en forma de micropartículas inyectables en donde el acetato de glatirámero está atrapado en un portador biodegradable o no biodegradable. Las composiciones en micropartículas expuestas en la presente memoria pueden comprender una emulsión doble de agua en aceite y agua. También se expone en la presente memoria una composición en micropartículas que comprende una fase acuosa interna que comprende glatirámero o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una fase oleosa o una fase inmiscible en agua que comprende un polímero biodegradable o no biodegradable y una fase acuosa externa. La fase acuosa externa puede también comprender un tensioactivo, por ejemplo alcohol poli(vinílico) (PVA), polisorbato, copolímeros

de bloque de óxido de polietileno-óxido de polipropileno o ésteres de celulosa. Los términos "fase oleosa" y "fase inmiscible en agua" se pueden usar intercambiablemente en la presente memoria.

- 5 De acuerdo con algunas realizaciones, el acetato de glatirámero comprende la sal acetato de L-alanina, ácido L-glutámico, L-lisina y L-tirosina en las relaciones molares de aproximadamente 0,14 ácido glutámico, aproximadamente 0,43 alanina, aproximadamente 0,10 tirosina y aproximadamente 0,33 lisina.
- 10 De acuerdo con otras realizaciones, el acetato de glatirámero u otra sal farmacéuticamente aceptable del glatirámero comprende de aproximadamente 15 a aproximadamente 100 aminoácidos.
- 15 En ciertas realizaciones, la formulación de acción prolongada se administrará una vez cada 2 semanas. En ciertas realizaciones, la formulación de acción prolongada se administrará una vez cada 3 semanas. En ciertas realizaciones, la formulación de acción prolongada se administrará una vez cada 4 semanas. En ciertas realizaciones, la formulación de acción prolongada se administrará una vez cada 5 semanas. En ciertas realizaciones, la formulación de acción prolongada se administrará una vez cada 6 semanas.
- 20 De acuerdo con algunas realizaciones, la composición farmacéutica duradera es adecuada para un programa de dosificación de una vez por semana a una vez cada 6 meses. De acuerdo con realizaciones particulares, la composición es adecuada para la dosificación de una vez cada 2 semanas a una vez al mes.
- 25 En ciertas realizaciones, aliviar un síntoma comprende reducir la frecuencia de recaídas. En ciertas realizaciones, aliviar un síntoma comprende reducir la frecuencia de recaídas en el paciente en un 30 % o más en comparación con la frecuencia de recaídas medida en un período de 12 meses antes de comenzar el régimen. En ciertas realizaciones, aliviar un síntoma comprende aumentar el tiempo a una recaída confirmada en el paciente en comparación con el tiempo entre las recaídas medidas en un período de 12 meses antes de comenzar el régimen. En ciertas realizaciones, aliviar un síntoma comprende reducir el número total de recaídas confirmadas en el paciente medido en un período de 12 meses durante el régimen en comparación con un período de 12 meses antes de comenzar el régimen.
- 30 En ciertas realizaciones, aliviar un síntoma comprende reducir el número o volumen de las lesiones realizadas en el cerebro. En ciertas realizaciones, aliviar un síntoma comprende reducir el número de nuevas lesiones en el cerebro. En ciertas realizaciones, aliviar un síntoma comprende reducir el número de imágenes de lesiones realizadas de la IRM cerebral, medida en un período de 12 meses. En ciertas realizaciones, aliviar un síntoma comprende reducir el número de nuevas imágenes de lesiones de la IRM cerebral, medida en un período de 12 meses. En ciertas realizaciones, aliviar un síntoma comprende reducir la atrofia cerebral, reducir el número o volumen de lesiones que potencian el Gd, reduciendo el número o volumen de lesiones realizadas de T<sub>1</sub> ponderado, o reducir el número de nuevas lesiones de T<sub>2</sub> ponderado, en el paciente. En ciertas realizaciones, aliviar un síntoma comprende reducir el número acumulado medio de lesiones que potencian el Gd, reducir el número medio de nuevas lesiones T<sub>2</sub>, reducir el volumen total de lesiones T<sub>2</sub>, o reducir el número acumulativo de lesiones realizadas en imágenes ponderadas en T<sub>1</sub> en el cerebro del paciente. En ciertas realizaciones, aliviar un síntoma comprende reducir el número de nuevas lesiones hipointensas en exploraciones T<sub>1</sub> mejoradas en el paciente o reducir el volumen total de lesiones hipointensas en exploraciones T<sub>1</sub> mejoradas en el paciente. Cada posibilidad representa una realización independiente. En otra realización, aliviar un síntoma comprende reducir la progresión de la actividad de la enfermedad monitoreada por IRM en el paciente.
- 35 40 En ciertas realizaciones, la escala de estado de capacidad de expansión de Kurtzke (EDSS) es un método para cuantificar la discapacidad en la esclerosis múltiple. El EDSS cuantifica la discapacidad en ocho sistemas funcionales (FS) y permite a los neurólogos asignar una puntuación del sistema funcional (FSS) en cada uno de estos. En ciertas realizaciones, aliviar un síntoma comprende reducir la puntuación EDSS del paciente. En ciertas realizaciones, aliviar un síntoma comprende reducir la puntuación de EDSS del paciente, medida en un período de 12 meses. En ciertas realizaciones, aliviar un síntoma comprende reducir la puntuación EDSS del paciente en al menos 0,5. En ciertas realizaciones, aliviar un síntoma comprende reducir la puntuación EDSS del paciente en al menos 1. En ciertas realizaciones, aliviar un síntoma comprende reducir la puntuación de EDSS del paciente de una puntuación en el intervalo de 5,0-9,5 a una puntuación en el intervalo de 0,0-4,5.
- 45 50 En ciertas realizaciones, aliviar un síntoma comprende reducir un nivel de discapacidad, medido por la productividad de trabajo y el cuestionario de deterioro de actividades-Salud General (WPAI-GH), o medido por el cuestionario EuroQoL (EQ5D), en el paciente. En ciertas realizaciones, aliviar un síntoma comprende reducir un cambio en el índice de deambulación en el paciente.
- 55 60 En otra realización, aliviar un síntoma comprende reducir el nivel de discapacidad medido por la puntuación EDSS en el paciente. En otra realización, aliviar un síntoma comprende reducir el cambio en la puntuación EDSS en el paciente.
- 65 En ciertas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el método alivia el síntoma al menos tan eficazmente como administraciones subcutáneas diarias de 20 mg de GA o tres inyecciones subcutáneas semanales de 40 mg de GA. De acuerdo con los principios expuestos en la presente memoria, la formulación de acción prolongada para los usos de la presente invención proporciona una eficacia terapéutica igual o superior a las formas farmacéuticas

- 5 inyectables diarias comercialmente disponibles, con una incidencia reducida de efectos secundarios y con una gravedad reducida de los efectos secundarios a nivel local y/o nivel sistémico. En algunas realizaciones, la formulación de acción prolongada para usos de la presente invención proporciona una liberación prolongada o una acción prolongada de glatirámero en un sujeto en comparación con una dosis sustancialmente similar de una formulación de liberación inmediata de acetato de glatirámero.
- 10 En ciertas realizaciones, la formulación de acción prolongada se autoadministra por vía intramuscular por el paciente. En ciertas realizaciones, la formulación de acción prolongada se inyecta en el músculo deltoides.
- 15 También se expone en la presente memoria el acetato de glatirámero o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable del glatirámero para el uso en una terapia combinada con al menos otro principio activo. Los principios activos incluyen, aunque no de forma limitativa, interferones, p. ej.,  $\alpha$ -interferones pegilados o no pegilados, o  $\beta$ -interferones, p. ej., interferón  $\beta$ -la o interferón  $\beta$ -lb, o  $\tau$ -interferones; los inmunosupresores con una actividad opcionalmente antiproliferativa/antineoplásica, p. ej., mitoxantrona, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida o esteroides, p. ej., metilprednisolona, prednisona o dexametasona, o agentes secretores de esteroides, p. ej., ACTH; inhibidores de adenosina desaminasa, p. ej., cladribina; inmunoglobulina IV G (p. ej., según se expone en Neurology, 1998, mayo 50(5): 1273-81) anticuerpos monoclonales a diversos marcadores de superficie de los linfocitos T, p. ej., natalizumab (ANTEGREN®) o alemtuzumab; TH2 promoviendo citocinas, p. ej., IL-4, IL-10, o compuestos que inhiben la expresión de citocinas que promueven TH1, p. ej., inhibidores de la fosfodiesterasa, p. ej., pentoxifilina; agentes antiespásticos que incluyen baclofeno, diazepam, piracetam, dantroleno, lamotrigina, rifluzol, tizanidina, clonidina, bloqueadores beta, ciproheptadina, orfenadrina o cannabinoides; antagonistas del receptor de glutamato AMPA, p. ej., 2,3-dihidroxi-6-nitro-7-sulfamoylbenzo(f)quinoxalina, [1,2,3,4,-tetrahidro-7-morfolin-il-2,3-dioxo-6-(trifluorometil)quinoxalina-i-il]metilfosfonato, 1-(4-aminofenil)-4-metil-7,8-metileno-dioxi-5H-2,3-benzodiazepina o (-)-1-(4-aminofenil)-4-metil-7,8-metilen-dioxi-4,5-dihidro-3-metilcarbamol-2,3-benzodiazepina; inhibidores de la expresión de VCAM-1 o antagonistas de su ligando, p. ej., antagonistas de la integrina  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 VLA-4 y/o integrinas  $\alpha$ -4- $\beta$ -7, p. ej., natalizumab (ANTEGREN®); factor inhibidor de la migración anti-macrófagos (Anti-MIF); xii) inhibidores de Catepsina S; xiii) inhibidores de mTor.
- 20 30 Cada posibilidad representa una realización independiente. Un ejemplo de otro principio activo es FTY720 (2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol; fingolimod) que pertenece a la clase de inmunosupresores.
- 35 40 En otra realización, antes de la administración, el paciente tiene al menos 1 lesión cerebral detectable por una exploración de IRM y la sugerencia de esclerosis múltiple. En otra realización más, la lesión se asocia con inflamación de tejido cerebral, daño de la vaina de mielina o daño axonal. En una realización adicional, la lesión es una lesión de materia blanca desmielinizante visible en la IRM cerebral. En otra realización, las lesiones de materia blanca tienen al menos 3 mm de diámetro. En ciertas realizaciones, el paciente tiene al menos 1 lesión cerebral detectable por un escaneo de IRM y en donde la lesión se asocia con inflamación de tejido cerebral, daño de la vaina de mielina o daño axonal. En ciertas realizaciones, la lesión es una lesión de materia blanca desmielinizante visible en la IRM cerebral y la lesión de materia blanca tiene al menos 3 mm de diámetro. En ciertas realizaciones, el paciente ha experimentado un primer episodio clínico y el primer episodio clínico incluye un episodio clínico de neuritis óptica, visión borrosa, diplopía, movimiento ocular rápido involuntario, ceguera, pérdida del equilibrio, temblores, ataxia, vértigo, torpeza de una extremidad, falta de coordinación, debilidad de una o más extremidades, alteración del tono muscular, rigidez muscular, espasmos, hormigueo, parestesia, sensación de quemazón, dolores musculares, dolor facial, neuralgia del trigémino, dolores agudos punzantes, dolor con hormigueo quemante, lentitud del habla, dificultad para hablar, cambios en el ritmo del habla, disfagia, fatiga, problemas de vejiga (que incluyen tenesmo vesical, polaquiuria, vaciamiento incompleto e incontinencia), problemas intestinales (que incluyen estreñimiento y pérdida del control intestinal), impotencia, disminución de la excitación sexual, pérdida de sensibilidad, sensibilidad al calor, pérdida de memoria a corto plazo, pérdida de concentración o pérdida de juicio o razonamiento. Cada posibilidad representa una realización independiente.
- 45 50 En ciertas realizaciones, la frecuencia de una reacción inmediatamente posterior a la inyección se reduce con respecto a la administración subcutánea diaria de 20 mg de GA o una inyección subcutánea tres veces por semana de 40 mg de GA. En ciertas realizaciones, la gravedad de una reacción inmediatamente posterior a la inyección se reduce con respecto a la administración subcutánea diaria de 20 mg de GA o una inyección subcutánea tres veces por semana de 40 mg de GA. En ciertas realizaciones, la frecuencia de una reacción en el lugar de la inyección se reduce con respecto a la administración subcutánea diaria de 20 mg de GA o una inyección subcutánea tres veces por semana de 40 mg de GA.
- 55 60 65 En ciertas realizaciones, la formulación de acción prolongada debe administrarse en 2 ml de agua para inyectables (API), o un tampón que contiene un agente de suspensión (p. ej., carboximetilcelulosa, CMC), un agente tamponador (p. ej., sales de citrato) y un agente de tonicidad (p. ej., NaCl). En ciertas realizaciones, la formulación de acción prolongada comprende del 20 % al 30 % de sólidos. Como se usa en la presente memoria, el término "agua para inyectables" significa agua estéril y purificada que cumple con los estándares reguladores para partículas, sólidos disueltos, compuestos orgánicos, inorgánicos, microbianos y contaminantes de endotoxinas.

- En ciertas realizaciones, en PBS a 37 °C bajo agitación continua, (i) se libera hasta el 14 % del glatirámero de la formulación de acción prolongada en 0 días, y/o (ii) se libera hasta el 15 % del glatirámero de la formulación de acción prolongada en 1 día, y/o (iii) hasta el 21 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 5 días, y/o (iv) hasta el 25 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 8 días, y/o (v) hasta el 34 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 13 días, y/o (vi) hasta el 43 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 15 días, y/o (vii) hasta el 80 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 22 días, y/o (viii) hasta el 96 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 27 días, y/o (ix) hasta el 99 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 32 días. Cada posibilidad y cada combinación de posibilidades representa una realización separada.
- En ciertas realizaciones, en PBS a 37 °C bajo agitación continua, (i) hasta el 14 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 0 días, y (ii) hasta el 15 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 1 día, y (iii) hasta el 21 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 5 días, y (iv) hasta el 25 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 8 días, y (v) hasta el 34 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 13 días, y (vi) hasta el 43 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 15 días, y (vii) hasta el 80 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 22 días, y (viii) hasta el 96 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 27 días, y (ix) hasta el 99 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 32 días.
- En ciertas realizaciones, en PBS a 37 °C bajo agitación continua, (i) aproximadamente el 14 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 0 días y/o (ii) aproximadamente el 15 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 1 día, y/o (iii) aproximadamente el 21 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 5 días, y/o (iv) aproximadamente el 25 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 8 días, y/o (v) aproximadamente el 34 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 13 días, y/o (vi) aproximadamente el 43 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 15 días, y/o (vii) aproximadamente el 80 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 22 días, y/o (viii) aproximadamente el 96 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 27 días, y/o (ix) aproximadamente el 99 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 32 días. Cada posibilidad y cada combinación de posibilidades representa una realización separada.
- En ciertas realizaciones, en PBS a 37 °C bajo agitación continua, (i) aproximadamente el 14 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 0 días, y (ii) aproximadamente el 15 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 1 día, y (iii) aproximadamente el 21 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 5 días, y (iv) aproximadamente el 25 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 8 días, y (v) aproximadamente el 34 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 13 días, y (vi) aproximadamente el 43 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 15 días, y (vii) aproximadamente el 80 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 22 días, y (viii) aproximadamente el 96 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 27 días, y (ix) aproximadamente el 99 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 32 días.
- En la presente memoria, se expone, aunque no está cubierto por el objeto de las reivindicaciones, un método para aumentar la tolerabilidad del tratamiento con GA en un paciente humano que padece esclerosis múltiple recurrente-remitente, que comprende reducir la frecuencia de las inyecciones subcutáneas, pasando de inyecciones subcutáneas diarias de una dosis de 20 mg de GA o tres inyecciones subcutáneas de una dosis de 40 mg de GA durante un período de siete días con al menos un día entre cada inyección a un régimen terapéuticamente eficaz de una única inyección intramuscular de una formulación de acción prolongada de una dosis de 40 mg de GA o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de glatirámero cada 2 a 6 semanas, con el fin de aumentar de esta manera la tolerabilidad del tratamiento con GA en el paciente.
- En ciertas realizaciones, la formulación de acción prolongada se administrará una vez cada 3 a 5 semanas. En ciertas realizaciones, la formulación de acción prolongada se administrará una vez cada 4 semanas.
- En ciertas realizaciones, aumentar la tolerabilidad del tratamiento con GA en el paciente que padece esclerosis múltiple recurrente-remitente comprende reducir la frecuencia de inyección. En ciertas realizaciones, aumentar la tolerabilidad del tratamiento con GA en el paciente que padece esclerosis múltiple recurrente-remitente comprende reducir la frecuencia de una reacción del sitio de inyección. En otra realización, la reacción del sitio de inyección es eritema, hemorragia, induración, inflamación, masa, dolor, prurito, urticaria o verdugón que se produce inmediatamente alrededor del sitio de inyección.
- En otra realización, aumentar la tolerabilidad del tratamiento con GA en el paciente humano que padece una forma recidivante de esclerosis múltiple comprende reducir la frecuencia de una reacción inmediata después de la inyección. En otra realización más, la reacción inmediata posterior a la inyección es palpitaciones, sensación de calor, sofocos, sofocos, taquicardia, disnea, molestias en el pecho, dolor en el pecho, tórax no cardiaco, astenia, dolor de espalda, infección bacteriana, escalofríos, quiste, edema facial, dolor, dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, fiebre, hemorragia en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, inflamación en el

- lugar de la inyección, masa en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, urticaria en el lugar de la inyección, verdugón en el lugar de la inyección, dolor de cuello, síndrome gripal, dolor de cuello, síncope, taquicardia, vasodilatación, anorexia, diarrea, gastroenteritis, trastornos gastrointestinales, náuseas, vómitos, equimosis, edema periférico, artralgia, agitación, ansiedad, confusión, pie caído, hipertonía, nerviosismo, nistagmo, trastornos del habla, temblor, vértigo, bronquitis, disnea, laringismo, rinitis, eritema, herpes simple, prurito, erupción cutánea, nódulo cutáneo, sudoración, urticaria, dolor de oído, trastorno ocular, dismenorrea, urgencia urinaria o moniliasis vaginal. En una realización, la frecuencia de una reacción inmediata después de la inyección o la frecuencia de una reacción del sitio de inyección se reduce con respecto a la administración subcutánea diaria de 20 mg de acetato de glatirámero o de la administración subcutánea de tres veces por semana de 40 mg de acetato de glatirámero.
- En la presente memoria, aunque no está cubierto por el objeto de las reivindicaciones, se expone un método para reducir la frecuencia de recaídas en un paciente humano que padece esclerosis múltiple recurrente-remitente o un paciente humano que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que tiene un alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida, que comprende administrar al paciente un régimen terapéuticamente eficaz de una sola inyección de una formulación de acción prolongada de una dosis de 40 mg de GA o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de glatirámero cada 2 a 6 semanas, siendo el régimen suficiente para reducir la frecuencia de recaídas en el paciente.
- En ciertas realizaciones, el régimen es suficiente para mejorar (a) la frecuencia de recaídas, (b) el número o volumen de lesiones realizadas, (c) el número de nuevas lesiones, o (d) la puntuación de Escala de estado de discapacidad expandida (EDSS) del paciente.
- En ciertas realizaciones, el régimen es suficiente para mejorar la frecuencia de recaídas, el número o volumen de lesiones realizadas, el número de nuevas lesiones y la puntuación de Escala de estado de discapacidad expandida (EDSS) del paciente.
- En la presente memoria, aunque no está cubierto por el objeto de las reivindicaciones, se expone un método para impedir la actividad de la enfermedad en un paciente humano que padece esclerosis múltiple recurrente-remitente, que comprende administrar al paciente un régimen terapéuticamente eficaz de una sola inyección de una formulación de acción prolongada de una dosis de 40 mg de GA cada 2 a 6 semanas, siendo el régimen suficiente para impedir recaídas, 12 semanas de progresión de discapacidad confirmada (CDP), nueva formación de lesiones y mejora de lesiones existentes en el paciente.
- En ciertas realizaciones, impedir la actividad de EMRR comprende lograr Sin indicios de actividad de la esclerosis múltiple (NEDA).
- La presente memoria expone, aunque no está cubierto por el objeto de las reivindicaciones, un kit que comprende un primer contenedor que comprende GA o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de glatirámero encapsulada con un ácido polí(láctico-co-glicólico) (PLGA), y un segundo contenedor separado que comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable para inyección.
- En ciertas realizaciones, el kit comprende 40 mg de GA y 2 ml de API. En ciertas realizaciones, el kit comprende además una jeringa y una aguja. En ciertas realizaciones, mezclar el contenido del primer contenedor y el segundo contenedor proporciona 40 mg de GA por 2 ml de diluyente. En ciertas realizaciones, el kit es para su uso en un método para aliviar al menos un síntoma de la esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR), aumentar la tolerabilidad del tratamiento con GA, impedir o ralentizar la progresión de la EMRR o impedir la actividad de EMRR. En ciertas realizaciones, el kit es para su uso en un método para aliviar al menos un síntoma de la esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR), aumentar la tolerabilidad del tratamiento con GA, impedir o ralentizar la progresión de la EMRR o impedir la actividad de EMRR, comprendiendo el método una única inyección intramuscular de una formulación de acción prolongada que comprende una dosis de 40 mg de acetato de glatirámero (GA) cada 2 a 6 semanas. En ciertas realizaciones de los métodos y kits descritos anteriormente, el GA de acción prolongada se administrará en agujas 21G o 20G.
- La dosis terapéuticamente eficaz de acetato de glatirámero de acuerdo con los principios expuestos en la presente memoria es de 40 mg. De acuerdo con ciertas realizaciones, la pauta posológica oscila de dos veces al mes (aproximadamente una vez cada 2 semanas) a una vez al mes.
- En una realización, la composición farmacéutica está en forma de una solución estéril. En otra realización, la composición farmacéutica comprende además manitol. En otra realización más, la composición farmacéutica tiene un pH en el intervalo de 5,5 a 8,5. En una realización, la composición farmacéutica tiene un pH en el intervalo de 5,5 a 7,0.
- La presente memoria expone, aunque no está cubierto por el objeto de las reivindicaciones, una formulación de acción prolongada que comprende una dosis de 40 mg de acetato de glatirámero (GA) para su uso en un método para aliviar al menos un síntoma de esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR) en un paciente humano que padece EMRR

- o un paciente humano que ha experimentado un primer episodio clínico y se determina que tiene un alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida
- 5 , en donde la formulación de acción prolongada se administra con una pauta de una sola inyección intramuscular cada 2 a 6 semanas, en donde el síntoma se selecciona del grupo que consiste en la frecuencia de recaídas, el número de lesiones realizadas o el número de imágenes de nuevas lesiones de la IRM del cerebro y la puntuación de la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) del paciente.
- 10 De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, la formulación de acción prolongada se administrará una vez cada 3 a 5 semanas. De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, la formulación de acción prolongada se administrará una vez cada 4 semanas. De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, la formulación de acción prolongada se administrará una vez cada 4 semanas durante un período de un año.
- 15 De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, aliviar un síntoma comprende reducir la frecuencia de recaídas. De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, aliviar un síntoma comprende reducir el número o volumen de lesiones realizadas o el número de nuevas lesiones en el cerebro. De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, aliviar un síntoma comprende reducir la atrofia cerebral, reducir el número o volumen de lesiones que mejoran el Gd, reducir el número o volumen de lesiones realizadas ponderadas en T1, o reducir el número de nuevas lesiones ponderadas en T2, en el paciente. De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, aliviar un síntoma comprende reducir la puntuación EDSS del paciente.
- 20 De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, el método alivia el síntoma al menos tan eficazmente como administraciones subcutáneas diarias de 20 mg de GA o tres inyecciones subcutáneas semanales de 40 mg de GA.
- 25 De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, el paciente ha recibido terapia GA antes del inicio del régimen.
- 30 De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, la formulación de acción prolongada comprende además un portador biodegradable farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en ácido polí(láctico-co-glicólico) (PLGA), ácido polí(láctico) (PLA), ácido polí(glicólico) (PGA) y cualquier combinación de los mismos. De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, el portador biodegradable es PLGA.
- 35 De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, la formulación de acción prolongada está en forma de micropartículas que comprenden una fase acuosa interna que comprende el GA, una fase polimérica inmiscible en agua que comprende un polímero biodegradable o no biodegradable y una fase acuosa externa.
- 40 De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, la formulación de acción prolongada está en forma de micropartículas preparadas mediante un proceso de doble emulsificación de agua en aceite y agua (w/o/w).
- 45 De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, la fase acuosa interna comprende el GA.
- 50 De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, la fase polimérica inmiscible en agua comprende PLGA.
- 55 De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, la fase acuosa externa comprende un tensioactivo seleccionado de entre alcohol poli(vinílico) (PVA), polisorbato, copolímeros de bloque de óxido de polietileno-óxido de polipropileno y ésteres de celulosa.
- 60 De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, la formulación de acción prolongada comprende de 20 % a 30 % de sólidos. De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, la relación de peso entre el GA y el portador biodegradable farmacéuticamente aceptable está entre 1: 1 y 1:100. De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, la relación de peso entre el GA y el portador biodegradable farmacéuticamente aceptable está entre 1:5 y 1:25. De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, la relación de peso entre el GA y el portador biodegradable farmacéuticamente aceptable es de aproximadamente 1:11.
- 65 De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, la formulación de acción prolongada proporciona una liberación prolongada o acción prolongada de glatirámero en un sujeto en comparación con una dosis sustancialmente similar de una formulación de acetato de glatirámero de liberación inmediata. De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, aproximadamente el 80 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 22 días en PBS a 37 °C bajo agitación continua. De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, aproximadamente el 20 % del glatirámero se libera de la formulación de acción prolongada en 5 días en PBS a 37 °C bajo agitación continua.
- 70 La presente memoria expone, aunque no está cubierto por el objeto de las reivindicaciones, un régimen terapéuticamente eficaz de una sola inyección intramuscular de una formulación de acción prolongada de una dosis

de 40 mg de GA cada 2 a 6 semanas, para su uso en un método para aumentar la tolerabilidad del tratamiento con GA en un paciente humano que padece esclerosis múltiple recurrente-remitente.

- 5 En ciertas realizaciones, el método comprende reducir la frecuencia de inyecciones subcutáneas de inyecciones subcutáneas diarias de una dosis de 20 mg de GA o tres inyecciones subcutáneas de una dosis de 40 mg de GA durante un período de siete días con al menos un día entre cada inyección, a un régimen terapéuticamente eficaz de una sola inyección intramuscular de una formulación de acción prolongada de una dosis de 40 mg de GA cada 2 a 6 semanas
- 10 La presente invención proporciona, en otro aspecto, una formulación de acción prolongada que comprende una dosis de 40 mg de acetato de glatirámero (GA) para su uso en un método para prevenir o retrasar la progresión de la esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR) en un paciente humano que padece EMRR, en donde la formulación de acción prolongada se administra en una pauta de una sola inyección por vía intramuscular cada 2 a 6 semanas.
- 15 De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, el método es suficiente para mejorar (a) la frecuencia de recaídas, (b) el número o volumen de lesiones realizadas, (c) el número de nuevas lesiones, o (d) la puntuación de Escala de estado de discapacidad expandida (EDSS) del paciente.
- 20 De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, el método es suficiente para mejorar la frecuencia de recaídas, el número o volumen de lesiones realizadas, el número de nuevas lesiones y la puntuación de Escala de estado de discapacidad expandida (EDSS) del paciente.
- 25 También se expone en la presente memoria una formulación de acción prolongada de una dosis de 40 mg de GA, para el uso en un método para impedir la actividad de la enfermedad en un paciente humano que padece esclerosis múltiple recurrente-remitente.
- 30 En ciertas realizaciones, el método comprende administrar al paciente un régimen terapéuticamente eficaz de una sola inyección de la formulación de acción prolongada cada 2 a 6 semanas, siendo el régimen suficiente para impedir recaídas, progresión de discapacidad confirmada (CDP) de 12 semanas, formación de nuevas lesiones y mejora de las lesiones existentes en el paciente.
- 35 La presente memoria expone, aunque no está cubierto por el objeto de las reivindicaciones, un kit que comprende un primer contenedor que comprende GA encapsulado con un ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA), y un segundo contenedor separado que comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable para inyección.
- 40 De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, el kit comprende 40 mg de GA y 2 ml de agua para inyectables (API).
- 45 De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, el contenido del primer contenedor y el segundo contenedor proporcionan 40 mg de GA por 2 ml de diluyente.
- 50 De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, el kit es para el uso en un método para aliviar al menos un síntoma de esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR), aumentando la tolerabilidad del tratamiento con GA, impidiendo o ralentizando la progresión de la EMRR o impidiendo la actividad de EMRR.
- 55 Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar más completamente ciertas realizaciones de la invención.

### Ejemplos

- 50 Ejemplo 1: Método de preparación de GA de acción prolongada de 40 mg in vitro.
- Proceso de preparación: (1) Preparación de fase acuosa externa: La solución de alcohol polivinílico (PVA) parcialmente hidrolizado a una concentración del 2 % p/p en API estéril se preparó en un reactor y se filtró a través de una membrana de 0,22 µm. (2) Una solución de NaCl en API estéril se preparó y se filtró a través de una membrana de 0,22 µm en el reactor que contenía el PVA. (3) Preparación de fase orgánica: La fase orgánica compuesta de diclorometano y poliláctido-co-glicólico se preparó en un reactor y se filtró a través de una membrana de 0,22 pm. (4) Preparación de la fase acuosa interna: Se preparó una solución que contenía API estéril y acetato de glatirámero y se filtró a través de una membrana de 0,22 µm. (5) Preparación de emulsión de agua en aceite (w/o): Se añadió fase acuosa interna a la fase orgánica y se procesó usando un homogeneizador IKA Ultra-Turrax T50 equipado con un dispositivo de dispersión del rotor del rotor a 7200 RPM durante 10 minutos (mezcla de alto cizallamiento). (6) Preparación de emulsión de agua en aceite en agua (w/o/w): Se añadió agua en emulsión oleosa (w/o) preparada en la etapa 5 a la mitad de la fase acuosa externa durante la mezcla continua de la emulsión w/o. La emulsión doble w/o/w se procesó usando un homogeneizador IKA Ultra-Turrax UTS80 con un cabezal del rotor estator a 2.900 RPM durante 3 minutos desde el final de la transferencia w/o a la fase acuosa externa. A continuación, se añadieron otros 30 litros de la fase acuosa externa a la emulsión (enfriamiento). (7) Retirada/evaporación de disolvente: La emulsión doble w/o/w formada en la etapa (6) se mezcló usando el homogeneizador IKA US80 a diferentes velocidades durante

15-17 horas. Se burbujeó aire comprimido a 0,5 Pa a través de la emulsión durante 10-12 horas. Se aplicó vacío para la porción del proceso. (8) Separación y lavado: La suspensión se centrifugó a 5.300 RPM durante 10 minutos. El sobrenadante se desechó y el gránulo (micropartículas de sedimento) se resuspendió en 550 g de API y se mezcló usando un agitador magnético durante 3 minutos. Las micropartículas resuspendidas se centrifugaron a 2900 RPM durante 10 minutos. (9) Liofilización: Las micropartículas lavadas se resuspendieron en aproximadamente 750 g de API estéril y se mantuvieron a -20 °C hasta la liofilización. La liofilización se llevó a cabo usando bandejas de liofilización estériles de la siguiente manera: Congelar a -40 °C, 24 horas. Deshidratación primaria a 0,2 hPa, -5 °C, 48 horas. Deshidratación secundaria a 0,2 hPa, 10 °C, 48 horas. La composición resultante incluye GA y PLGA (50:50, peso molecular 7000-17 000) en una relación de peso de 1:11,5.

10 Ejemplo 2: Perfil de liberación de GA a partir de un PLDA de acción prolongada de 40 mg de GA in vitro.

15 La liberación del acetato de glatirámero incorporado se llevó a cabo en viales de vidrio de 20 ml herméticamente cerrados, mediante el uso de una incubadora a 37 °C, equipada con un agitador magnético multipunto. Se usó solución salina tamponada con fosfato (PBS) con pH 7,4 como medio de liberación. La Tabla 1 resume el perfil de liberación de GA a partir de un PLGA de acción prolongada.

20 Tabla 1.

Días	0	1	5	8	13	15	22	27	32
% GA liberado en medio	14	15	21	25	34	43	80	96	99

25 Ejemplo 3: 4 mg de GA de acción prolongada vs. GA comercialmente disponible (COPAXONE®) in vivo.

20 Materiales y métodos

30 **Animales:** Todos los estudios en animales fueron aprobados por el Comité de Cuidado y Uso de Animales Israeli MOH. Se aleatorizaron ratones hembra C57BL/6, de 7-9 semanas de edad en grupos de control o de tratamiento con un peso medio similar. Los animales recibieron comida y agua ad libitum durante todo el experimento.

35 **Inducción de EAE:** Para inducir EAE, un modelo animal aceptable de esclerosis múltiple, una emulsión de MOG 35-55 (GL Biochem co. Ltd, Shanghái, China) en adyuvante completo modificado de Freund (CFA) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU.) se preparó como sigue: se añadió la cepa H37RA de M. tuberculosis inactivada por calor (Sigma) a CFA hasta una concentración final de 4 mg/ml. Posteriormente, se emulsionaron 2 mg/ml de MOG 35-55 con igual cantidad de CFA modificado. La EAE se indujo por inyección de esta emulsión por vía subcutánea (SC) en la espalda afeitada del ratón en un sitio, seguido de una inyección intraperitoneal de toxina de Bordetella pertussis (Sigma) en PBS el día 0 y 48 horas después de la inmunización con MOG. Se usó una aguja 21G para inyecciones en ratones.

40 **Mediciones:** El peso corporal se midió cada dos días desde el día 0 hasta el día 28. La EAE se evaluó mediante puntuación clínica de los ratones una vez al día desde el día 0 hasta el día 28 después de la inmunización (tabla 2). Para el análisis, los animales muertos recibieron puntuación clínica de 5 y el peso registrado en la última medición antes de la muerte del animal.

45 Tabla 2: Puntuación clínica de EAE.

Puntuación	Signos clínicos
0	Ratón normal; sin signos evidentes de enfermedad
1	Cola flácida
2	Parálisis de las extremidades posteriores
3	Parálisis de las extremidades anteriores y posteriores
4	Parálisis completa: sacrificio por motivos humanitarios
5	Estado Moribundo; Muerte por EAE

60 Los siguientes cálculos se derivaron de la puntuación clínica en bruto: puntuación máxima media es la media de las puntuaciones más altas observadas para cada ratón en un grupo específico hasta el día del análisis; la duración media de la enfermedad y el día de presentación medio se calcularon de la siguiente manera: Duración media de la enfermedad = Suma de (día de análisis - día de presentación de la enfermedad para cada ratón) / (número de ratones por grupo); Día medio de presentación = (suma del día de presentación de la enfermedad de cada ratón) / (número de ratones por grupo). El área bajo la curva (AUC) de la puntuación clínica se calculó mediante el uso de Microsoft Excel y representa la carga de la enfermedad.

65

Acetato de glatirámero de acción prolongada (GA de acción prolongada): El GA de acción prolongada se suspendió en agua para inyectables (API) e inmediatamente se inyectó por vía intramuscular (IM) a la dosis indicada. La dosis de GA de acción prolongada se administra de acuerdo con la cantidad de ingrediente activo (es decir, GA de acción prolongada 4 mg contiene 4 mg de GA).

- 5 Análisis de Anticuerpos de unión a GA: En el día 35 después de la inducción de la enfermedad, se sacrificaron 5 animales de cada grupo de tratamiento. Se recuperaron muestras de sangre y se aisló el suero y se almacenó a -80 °C (véanse las Tablas 3 y 5).
- 10 Placas de ELISA se prepararon como sigue: se recubrieron placas de ELISA de fondo plano (Nunc) con 100 µl de GA 50 µg/ml en tampón borato (BB) 0,17M pH 8,0 durante la noche a 4 °C. Los pocillos se vaciaron y lavaron con solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contenía Tween 20 al 0,05 % a temperatura ambiente. Después del lavado, se aplicó BSA al 1 % durante 2 horas a temperatura ambiente (TA), para bloquear los sitios de unión no específicos. Posteriormente, los pocillos se lavaron tres veces con solución de lavado.
- 15 20 El ensayo ELISA se realizó de la siguiente manera: Se diluyeron 100 µl de muestras de suero 1: 1000 y se añadieron a los pocillos durante 18 horas a 4 °C (se realizó la dilución de sueros usando PBS que contenía BSA al 1 % y Tween 20 al 0,05 %), seguido de tres lavados con solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contenía Tween 20 al 0,05 % a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron a los pocillos 100 µl de fosfatasa alcalina diluida 1:50 000 conjugada con IgG+IgM (H+L) de cabra anti-ratón AffinityPure (Jackson Laboratories) y se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente. Los pocillos se lavaron nuevamente tres veces mediante el uso de una solución de lavado y la reacción de color se desarrolló mediante la adición de 100 µl del sustrato de fosfato de p-nitrofenilo (Jackson Laboratories) e incubación durante 40-60 min a TA. La reacción se terminó con 30 µl de NaOH 3N. A continuación, se registró la absorbancia a 405 nm usando un lector micro-ELISA (Dynatech). Cada placa de ensayo contenía muestras de suero anti-GA positivas y control de suero de ratón normal (N = 5).
- 25 30 Los resultados se expresaron como índice de unión (BI) de acuerdo con la siguiente fórmula: Índice de unión = densidad óptica media del suero sometido a ensayo/densidad óptica media del suero de control. El valor medio para el suero de ratones normales fue de 0,230 DO y los valores de corte para el índice de unión es 2,0±1,0. Por lo tanto, los valores por encima de 3,0 se consideraron positivos.

Diseño Experimental: Los estudios de diseño experimental se especifican en la tabla 3.

Tabla 3: Diseño experimental.

Grupo	Artículo de ensayo, N = 20 / Grupo	Vía	Dosis	Días de administración	Disolvente
1	GA de acción prolongada	IM	4 mg	0, 1 *	API, 0,2 ml
2	COPAXONE®	SC	2 mg	0-8, 9 en total	N/A
3	Control sin tratar (solución salina)	SC	N/A	0-8, 9 en total	Solución salina, 0,1 ml

\*La dosis se administró mediante el uso de dos inyecciones en días consecutivos, ya que existe un volumen máximo de inyección que puede tolerarse en una sola inyección en ratones.

45 Análisis estadístico: Los datos se analizaron con Microsoft Excel. Cada conjunto de datos se analizó mediante el uso de un análisis de varianza de factor único (ANOVA) seguido de un ensayo T de student de cola única.

## Resultados

### 50 Conversión de dosis de GA de acción prolongada.

55 La Figura 1 muestra los resultados de la puntuación clínica media para el control de solución salina (marcador esférico negro), 2 mg de COPAXONE® (marcador cuadrado negro) y GA de acción prolongada 4 mg (marcador triangular gris), como esos grupos representan el intervalo de la dosis humana propuesta (usando una escala de 1:10 alométrica, como deduciría de estudios previos) de 0, 20 y 40 mg, respectivamente. \*P<0,05 para todos los grupos de tratamiento en comparación con el control no tratado, ANOVA de Factor único seguido de un ensayo T de una cola, presuponiendo una varianza desigual. N = 20 / grupo, +/- error estándar.

60 65 La puntuación clínica media AUC (área bajo la curva), el día medio de presentación y la duración media de la enfermedad se redujeron significativamente en el grupo de GA de acción prolongada y en el grupo COPAXONE® en comparación con el control no tratado (Tabla 4, p<0,05). No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre el GA de acción prolongada y COPAXONE® en ninguno de los valores calculados (Tabla 4). En los días 11-19, la puntuación clínica media del grupo de solución salina fue significativamente superior a la de todos los demás grupos (Figura 1, p<0,05). En el día 20, la puntuación clínica media del grupo de solución salina fue significativamente superior a la de COPAXONE® y el grupo GA de acción prolongada (Figura 1, p<0,05). El peso

corporal de los grupos tratados con GA de acción prolongada y COPAXONE® fue significativamente superior al de control no tratado en los días 10 a 17 tras la inmunización. En el día 21, el peso corporal del grupo de COPAXONE® fue significativamente superior al del grupo de control no tratado (Figura 2,  $p<0,05$ ). \* $P<0,05$  para todos los grupos de tratamiento en comparación con el control no tratado. \*\* $P<0,05$  para el grupo COPAXONE® en comparación con el control no tratado. ANOVA de un solo Factor seguido de un ensayo T de una cola presuponiendo una varianza desigual.  $N = 20$  / grupo, +/- error estándar.

Tabla 4: Valores calculados.

Grupos	Puntuación máxima de enfermedad promedio	Duración media de la enfermedad*	Día medio de presentación*	Puntuación clínica AUC *	Tasa de supervivencia en el día 28
GA de acción prolongada 4 mg IM día 0, 1	2,55±0,25	15,05±0,51	12,95±0,51	29,85±2,59	85 %
COPAXONE® 2 mg SC, días 0-8	2,25±0,22	15,65±0,23	12,35±0,23	26,83±2,49	90 %
Control (solución salina, SC) D0-D8	3,15±0,24	17,80±0,09	10,20±0,09	42,89±3,22	80 %

\* $P<0,05$  para todos los grupos de tratamiento en comparación con el control no tratado, ANOVA de Factor único seguido de un ensayo T de una cola, presuponiendo una varianza desigual.  $N = 20$  / grupo, +/- error estándar.

Respuesta inmunológica en ratones medidos por anticuerpos contra GA.

El suero se aisló de ratones en el estudio de MOG-EAE en el día 35 después de la inducción de la enfermedad. Los ratones se trataron con GA de acción prolongada (a 4 mg una vez) o con COPAXONE® (2 mg/día, días 0-8). Se evaluó el título de anticuerpos (Abs) usando un ensayo ELISA. Los resultados se expresan como índice de unión (BI).  $N = 5$ . Los datos que se presentan en la Tabla 5 demuestran que los ratones expuestos a COPAXONE® o GA de acción prolongada desarrollaron un título similar de los anticuerpos anti-GA totales mientras que los ratones de control que se trataron con solución salina no tenían dichos anticuerpos. El título de anticuerpos fue similar en todos los grupos de tratamiento, lo que sugiere una respuesta inmunitaria similar.

Tabla 5: Índice de unión.

	Control salino	GA de acción prolongada 4 mg	COPAXONE® 2 mg
Índice de unión	1,71	9,48	11,14

Los datos presentados, comparando el efecto de una sola administración de los 4 mg de GA de acción prolongada a la administración diaria estándar de 2 mg de GA, muestran una eficacia similar entre los dos regímenes de dosificación. Específicamente, el GA de acción prolongada mostró un efecto significativo claro del retraso de la presentación de la enfermedad y la mejora de los síntomas, al menos tan eficaz como se indica para el grupo tratado con COPAXONE® (véase la Figura 1).

Además, este experimento muestra que la administración intramuscular del GA de acción prolongada indujo una respuesta humorar de los anticuerpos anti-GA, a niveles similares a los de inyección subcutánea diaria estándar de GA (véase la Tabla 5). Por lo tanto, las respuestas humorales similares a GA de acción prolongada en comparación con las inyecciones de GA estándar podrían representar una similitud en la respuesta inmunológica al GA de acción prolongada. Por lo tanto, esto puede indicar también efectos terapéuticos immunomoduladores clínicos equivalentes, como se puede ver en este estudio de EAE del cual el AUC entre COPAXONE® y GA de acción prolongada no son diferentes de manera estadísticamente significativa (véase la Tabla 4). Por lo tanto, la existencia de anticuerpos anti-GA puede servir como biomarcador a la biodisponibilidad terapéutica del fármaco, cuando con una nueva formulación y se administra a través de una nueva ruta.

En general, los datos respaldan que la eficacia del GA de acción prolongada a la dosis de 4 mg de GA en la EAE inducida por MOG es al menos comparable a la del COPAXONE® y que la respuesta inmunitaria a ambos tratamientos es similar. Basándose en los resultados obtenidos con el GA de acción prolongada de 4 mg en el modelo animal de EAE, se predijo que una dosis de 80 mg sería superior a 40 mg en seres humanos.

Ejemplo 4: GA de acción prolongada de 40 mg y 80 mg en seres humanos diagnosticados con EMRR.

65 Breve resumen: Un estudio anticipado de 1 año, en abierto, de dos ramas, múltiples centros y fase IIa, en el que se administró un GA de acción prolongada de 40 mg u 80 mg de GA como una inyección intramuscular (IM) a sujetos

con EMRR a intervalos de 4 semanas durante 52 semanas de tratamiento. El propósito del estudio fue evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de una inyección IM de acción prolongada mensual de GA de acción prolongada de 40 mg u 80 mg en sujetos con EMRR. El estudio incluyó sujetos que provienen de la administración diaria o tres veces por semana de 20 mg o 40 mg respectivamente de las inyecciones de COPAXONE®.

5 Descripción detallada: Sujetos con un diagnóstico de esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR) que se trataron con inyecciones subcutáneas diarias o tres veces por semana de 20 mg o 40 mg respectivamente de GA (COPAXONE®) durante los 12 meses anteriores. El producto del estudio fue una inyección de acción prolongada GA (GA de acción prolongada) que es una combinación de microesferas de liberación prolongada para inyección y diluyente (agua para inyectables) para uso parenteral. El GA de acción prolongada se administró por vía intramuscular (IM). La duración del estudio para un sujeto individual fue de 60 semanas, que consiste en 4 semanas de evaluación de la selección (semanas -4 a 0), seguida de un período de tratamiento en abierto de 52 semanas y un período de seguimiento de 4 semanas: a través de un total de 17 Visitas. Análisis físico, de signos vitales y de seguridad en cada visita. IRM en la visita 1 (selecciones), en la semana 24 y la semana 52 (visita de final de tratamiento). Ensayos neurológicos y de laboratorio de seguridad en visita de selección y en visitas en las semanas 4, 12, 24, 36 y 52 (final de tratamiento). Los GA de acción prolongada se administraron en agujas 21G o 20G.

10 20 Población y tamaño de muestra: 25 pacientes con EMRR, tratados con COPAXONE® durante al menos 12 meses antes de la inclusión en el estudio. Edad promedio en el momento de la firma del formulario de consentimiento informado: 52,7 en ambos grupos. Duración media de la EM: 16,5 años y 14,6 años en los grupos de 40 mg y 80 mg, respectivamente. Población de eficacia: 12 pacientes en 80 mg, 13 pacientes en 40 mg.

15 25 Extensión del ensayo más allá del estudio del núcleo: A 13 pacientes que finalizaron el estudio de núcleo (13 inyecciones) se les pidió para continuar con el tratamiento con GA de acción prolongada de 40 mg (el paciente tratado más tiempo recibió su 34<sup>a</sup> inyección, encontrándose por lo tanto en la segunda mitad del 3er año de su tratamiento en curso).

30 35 Criterios de inclusión: Sujetos hombres o mujeres con un diagnóstico de EMRR; diagnóstico de esclerosis múltiple (EM) coherente con los criterios de McDonald (revisiones de 2010); tratamiento con 20 mg o 40 mg de GA (COPAXONE) durante los 12 meses anteriores con un tratamiento continuo en la Visita de Selección; función renal normal; función hepática normal; concentración normal de hemoglobina; ausencia de anomalías médicas, psiquiátricas o de laboratorio clínicamente significativas; capacidad para proporcionar su consentimiento informado por escrito.

40 45 Criterios de exclusión: Cualquier afección médica, quirúrgica o psiquiátrica relevante, el valor de laboratorio o medicación concomitante que, en opinión del investigador, hace que el sujeto sea inadecuado para la entrada en el estudio o potencialmente incapaz de completar todos los aspectos del estudio; Anemia severa (hemoglobina < 10 g/dl); función renal anormal (creatinina sérica > 1,5xULN); mujeres embarazadas o amamantando; las mujeres en edad fértil deben tener una prueba de embarazo en orina negativa en la visita de selección y usar un método contraceptivo adecuado durante todo el estudio. Se considera que las mujeres estériles quirúrgicamente (histerectomía o ligadura de trompas) o cuya última menstruación fue 12 meses o más antes de la visita de selección no tienen potencial para procrear. Las formas de anticoncepción aceptables incluyen contraceptivos orales, implantados o inyectados; dispositivos intrauterinos colocados durante al menos 3 meses; parches de estrógeno; y métodos de barrera adecuados junto con espermicida. La abstinencia se considera un contraceptivo aceptable; antecedentes de cualquier reacción anafiláctica y/o reacción alérgica grave después de una vacunación, una hipersensibilidad probada a cualquier componente del fármaco del estudio, p. ej., GA, ácido polí(láctico-co-glicólico) (PLGA), alcohol poli(vinílico) (PVA); antecedentes conocidos o sospechosos de abuso de fármacos o alcohol; ensayo positivo para VIH, hepatitis, ensayo de laboratorio de investigación de enfermedades venéreas (VDRL) o tuberculosis; participación en un estudio de fármacos en investigación dentro de 30 días antes del inicio de este estudio; tratamiento con cualquier tipo de esteroides durante los últimos 30 días; recaída confirmada durante los últimos 30 días.

50 55 Medidas de desenlaces clínicos: Tasa de recaída detectada durante el estudio en comparación con la tasa de recaída observada en los 12 meses antes del inicio del estudio; cambios desde valores iniciales hasta la visita de final de tratamiento en el número de lesiones realizadas y nuevas imágenes de lesiones de IRM; cambio desde valores iniciales hasta la visita de final de tratamiento de la puntuación de la Escala de estado de discapacidad expandida (EDSS).

60 65 Los efectos adversos (EA) incluyeron principalmente reacciones de sitio de inyección leve (ISR) y no se informaron EA inesperados. Estadísticamente significativamente se informaron menos ISR con la dosis de 40 mg que con la dosis de 80 mg. No hubo reacciones inmediatamente posteriores a la inyección registradas con GA (Copaxone®).

## 60 Resultados

Conclusión n.º 1: Tasa de recaída en comparación con la tasa de recaída observada en los 12 meses antes de la entrada del estudio. Durante el estudio: Se detectó una recaída (que no incluía cambios en EDSS) para toda la población de estudio. Los mismos sujetos durante un año antes del ensayo, mientras se trataron con COPAXONE®: 2 recaídas.

Conclusión n.º 2: Escaneos IRM del cerebro en comparación con valores iniciales, cambios definidos como nuevas lesiones (por T2-FLAIR), cambios en lesiones realizadas (por SPGR T1 GdE), o ambas.

Tabla 6: Escaneos de IRM.

	Total	Grupo de 80 mg	Grupo de 40 mg
<b>Cambio acumulado en los meses 6 y 12 o Traslación del último dato (LOCF)</b>	20/23 (87 %) de pacientes sin cambio vs. los valores iniciales	9/11 (81,8 %) de pacientes sin cambio vs. los valores iniciales*/ ♣ ♦	11/12 (91,7 %) de pacientes sin cambio vs. los valores iniciales**/ ***
<b>12 meses</b>	12/13 (92,3 %) de pacientes sin cambio vs. valores iniciales	4/5 (80 %) de pacientes sin cambio vs. valores iniciales ♦	8/8 (100 %) de pacientes sin cambio vs. valores iniciales**
<b>Finalización temprana</b>	7/9 (77,8 %) de pacientes sin cambio vs. los valores iniciales	5/6 (83,3 %) de pacientes sin cambio vs. los valores iniciales*♦	2/3 (66,7 %) de pacientes sin cambio vs. valores iniciales ***

\*Un paciente de 80 mg mostró 7 nuevas lesiones realizadas en el escaneo de IRM a los 6 meses; \*\*Un paciente de 40 mg mostró una reducción de las lesiones realizadas de 3 al inicio del estudio a 0 a 6 meses; considerado como "sin cambio"; \*\*\* Un paciente de 40 mg mostró una nueva lesión realizada al finalizar prematuramente la IRM; ♦ Un paciente de 80 mg mostró 2 nuevas lesiones realizadas a los 12 meses de la IRM; ♦ Una paciente de 80 mg diagnosticada con cáncer de mama no realizó escaneos de IRM a la terminación anticipada.

Conclusión n.º 3: Puntuación EDSS.

Tabla 7: Puntuaciones EDSS.

	Grupo de 40 mg			Grupo de 80 mg			Todos		
	N	Media *	DE	N	Media	DE	N	Media	DE
<b>Selección</b>	12	3,3	1,6	12	1,6	1,2	24	2,4	1,6
<b>12 meses</b>	8	3,0	1,5	5	1,5	1,7	13	2,4	1,7
<b>Finalización temprana</b>	4	3,4	1,4	6**	1,3	0,6	10	2,2	1,4

\*Tres de 12 pacientes en el grupo de 40 mg tenían una puntuación de EDSS inicial de 5-6; \*\*Un paciente no tenía datos de EDSS en la finalización anticipada.

Cabe señalar que los datos demuestran que una proporción muy alta de los pacientes tratados con la formulación de acción prolongada de la invención durante un año logran NEDA, definido como Sin indicios de actividad de la esclerosis múltiple; definida como la ausencia de todo lo siguiente: recaídas, progresión de discapacidad confirmada de 12 semanas (CDP), lesiones T2 nuevas/agrandadas y lesiones T1 realizadas de gadolinio. Esta proporción de pacientes que logran NEDA es alta, especialmente en comparación con los valores NEDA informados para otros fármacos aprobados para el tratamiento de la EM.

Tabla 8: NEDA.

	Grupo de 40 mg	Grupo de 80 mg	Todos
Población por Protocolo (PP)	8 (100 %)	3 (60 %)	11 (84,6 %)
mITT* (LOCF**)	11 (91,7 %)	8 (72,7 %)	19 (82,6 %)

\*Población de intención a tratar modificada (mITT) que tiene datos para los 3 parámetros NEDA en la Semana 52 o en la Terminación Temprana o en la Semana 24. Se excluyó un paciente debido a ninguna evaluación de IRM distinta de los valores iniciales. \*\* Traslación del último dato (LOCF). Conclusiones:

El tratamiento con una sola inyección intramuscular de GA de acción prolongada de 40 mg fue superior a un tratamiento correspondiente con 80 mg de GA en la prevención de la formación de nuevas lesiones y mejora de lesiones (Tabla 6).

El tratamiento con una sola inyección intramuscular de GA de acción prolongada de 40 mg fue comparable a un tratamiento correspondiente con 80 mg de GA para impedir una puntuación de EDSS aumentada (Tabla 7).

El tratamiento con composiciones de acción prolongada de GA proporcionó resultados superiores de NEDA en un año en comparación con TYSABRI® (47 %), PLEGGRIDY® (34 %) y ZINBRYTA® (39 %) (como se indica por Rotstein y col., JAMA Neurol., 2015, Vol. 72(2):152-158).

- 5 Aunque la presente invención se ha descrito particularmente, los expertos en la técnica apreciarán que pueden fabricarse muchas variaciones y modificaciones. Por lo tanto, la invención no debe considerarse como restringida a las realizaciones particularmente descritas, y el alcance y el concepto de la invención se entenderán más fácilmente con referencia a las reivindicaciones, que siguen.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

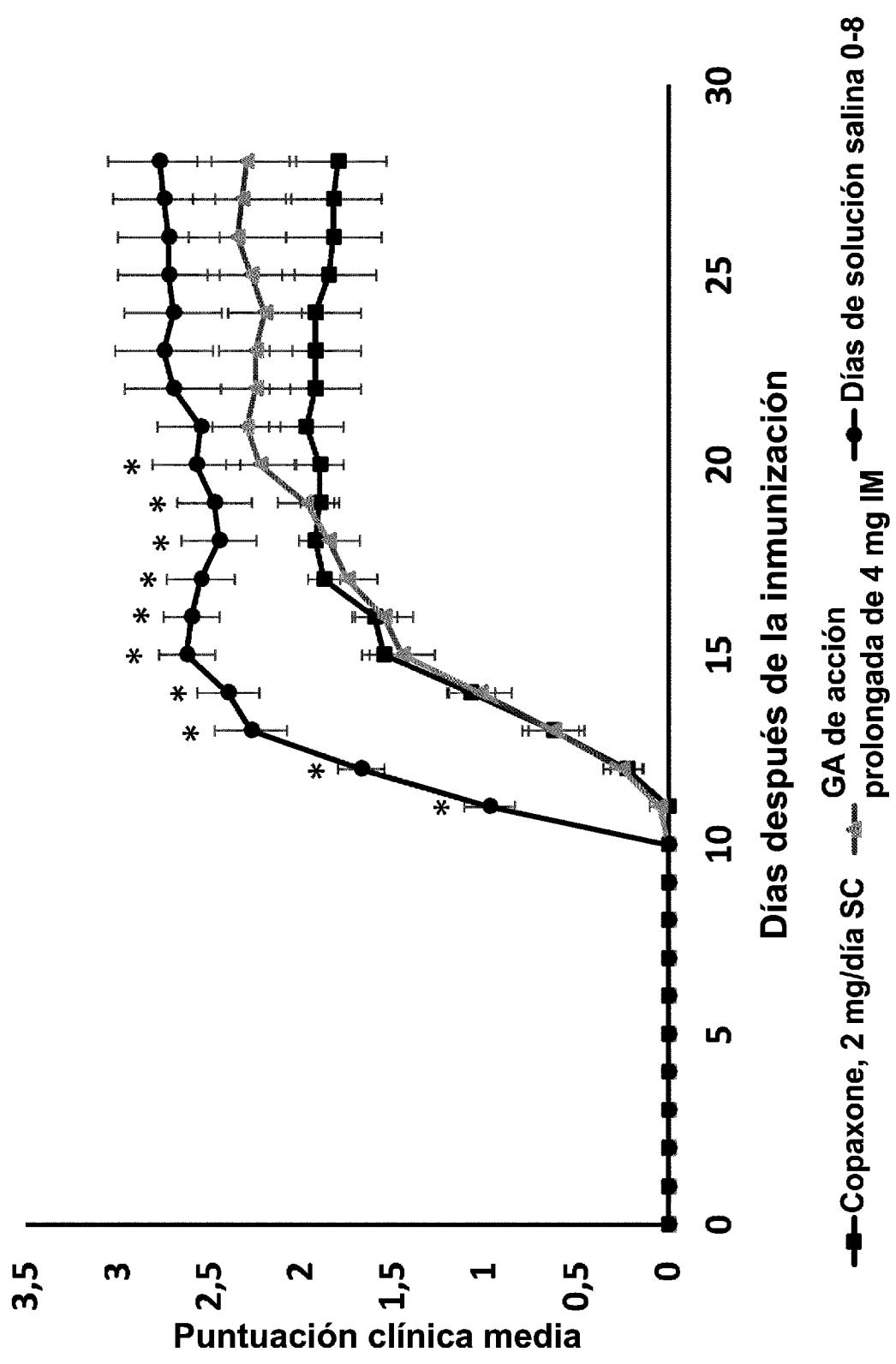
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Una formulación de acción prolongada que comprende una dosis de 40 mg de acetato de glatirámero (GA) para su uso en un método para prevenir o retrasar la progresión de la esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR) en un paciente humano que padece EMRR, en donde la formulación de acción prolongada se administra en una pauta de una sola inyección por vía intramuscular cada 2 a 6 semanas.
  2. La formulación de acción prolongada para el uso de la reivindicación 1, que se administrará una vez cada 4 semanas.
  3. La formulación de acción prolongada para el uso de la reivindicación 2, que se administrará una vez cada 4 semanas durante un período de un año.
  4. La formulación de acción prolongada para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la formulación de acción prolongada comprende además un portador biodegradable farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en ácido polí(láctico-co-glicólico) (PLGA), ácido polí(láctico) (PLA), ácido polí(glicólico) (PGA) y cualquier combinación de los mismos,
    - 20 en donde, la relación de peso entre el GA y el portador biodegradable farmacéuticamente aceptable está entre 1:1 a 1:100,
    - en donde la formulación de acción prolongada está en forma de micropartículas preparadas mediante un proceso de doble emulsificación de agua en aceite en agua (w/o/w), y
    - en donde la formulación de acción prolongada comprende del 20 % al 30 % de sólidos.
  5. La formulación de acción prolongada para el uso de la reivindicación 4, en donde la relación de peso entre el GA y el portador biodegradable farmacéuticamente aceptable está entre 1:5 a 1:25.
  6. La formulación de acción prolongada para el uso de la reivindicación 5, en donde el portador biodegradable es PLGA.
  7. La formulación de acción prolongada para el uso de la reivindicación 1, en donde la formulación de acción prolongada está en forma de micropartículas que comprenden una fase acuosa interna que comprende el GA, una fase polimérica inmiscible en agua que comprende un polímero biodegradable o no biodegradable y una fase acuosa externa.
  8. La formulación de acción prolongada para el uso de la reivindicación 7, en donde la fase acuosa externa comprende un tensioactivo seleccionado de entre alcohol poli(vinílico) (PVA), polisorbato, copolímeros de bloque de óxido de polietileno-óxido de polipropileno y ésteres de celulosa.
  9. La formulación de acción prolongada para el uso de la reivindicación 8, en donde el tensioactivo es PVA.
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

**Figura 1**

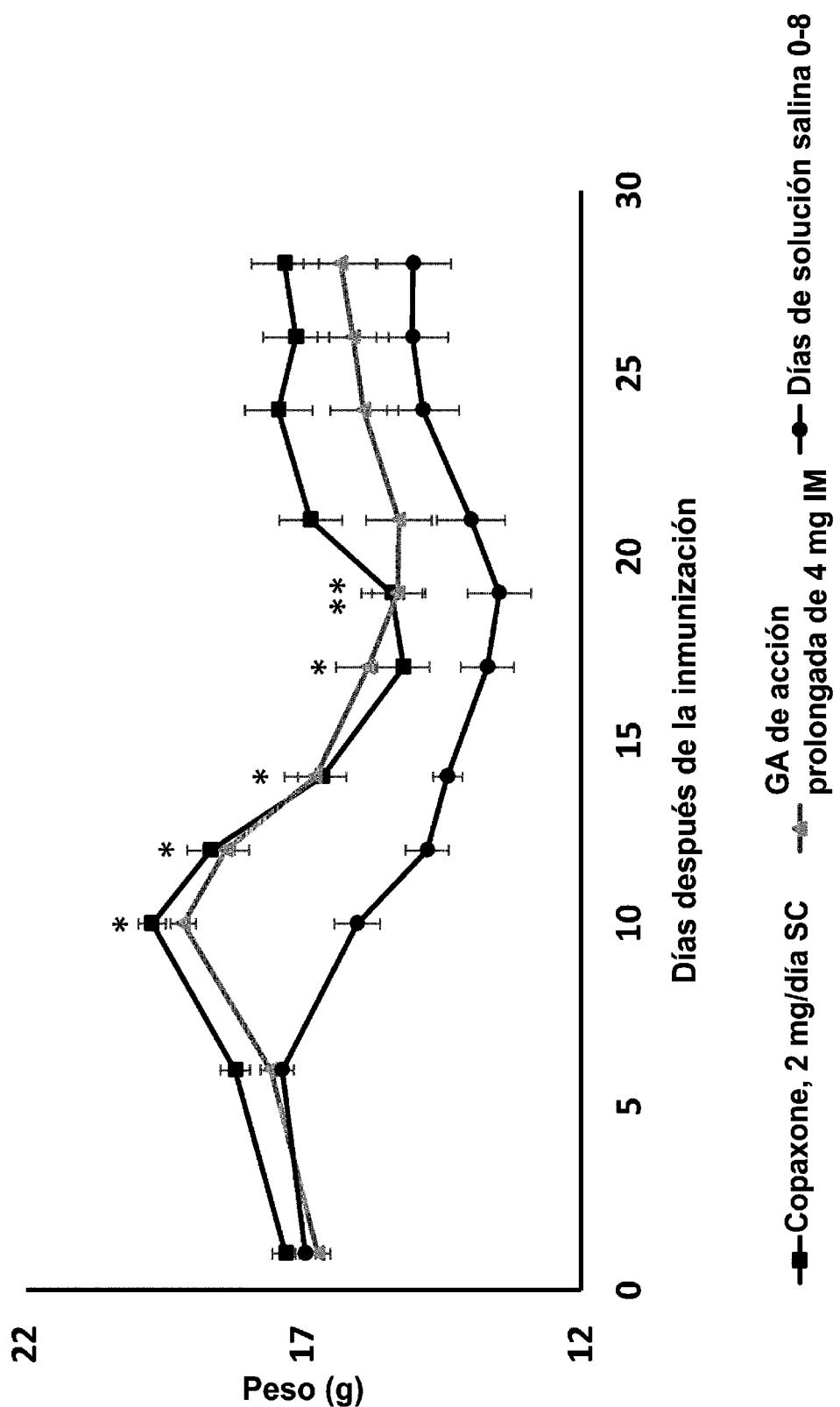


Figura 2