

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



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

51 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

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

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

54 Título: **Sistemas de acción prolongada que comprenden acetato de glatirámico**

30 Prioridad:

**31.08.2016 US 201662381598 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.06.2025**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 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.

15 **Antecedentes de la invención**

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.

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).

Acetato de glatirámero

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). Su fórmula estructural es:  $(\text{Glu, Ala, Lys, Tyr})_x \cdot x\text{CH}_3\text{COOH}$ ;  $(\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_4 \cdot \text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3)_x \cdot x\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$  [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 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).

Mecanismo de Acción

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 suprimen 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.

El copolímero-1 es un no autoantígeno que se ha demostrado que suprime la encefalomiелitis alérgica experimental (EAE) inducida por diversos agentes encefalitogénicos 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 oligodendrocito (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.

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 1β) y un bajo nivel de conformidad del paciente.

Los efectos secundarios generalmente incluyen un bulto 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 glatirámico, 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 glatirámico 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 hasta 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 aproximadamente 250 μm (promedio, 60-100 μm), en comparación con un tamaño de partícula de menos de 5 μm 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 poli(láctico) (PLA) y los copolímeros de láctido y glicólido denominados ácido poli(láctico-co-glicólico) o poli(láctido-co-glicólido) (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 glicólico 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), PLEGRIDY® (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.

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

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.

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).

En ciertas realizaciones, 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. En ciertas realizaciones, el tensioactivo es PVA.

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

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

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.

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.

#### Descripción detallada de la invención

En la presente memoria, se proporcionan formulaciones de acción prolongada duraderas de acetato de glatirámico, 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.

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 glatirámico (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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

La expresión “aliviar al menos un síntoma de EMRR” como se usa en la presente memoria se refiere a cualquier cambio beneficioso en la gravedad de un síntoma o en la frecuencia de un síntoma de EMRR. Esta expresión incluye además impedir o retrasar el progreso de los síntomas de EMRR en comparación con pacientes con EMRR no tratados o en comparación con pacientes con EMRR tratados por otras terapias, fármacos o regímenes.

La frase “un paciente humano que se determina que tiene un alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida” como se usa en la presente memoria se refiere a un paciente o pacientes que se definen para estar en al menos un grupo de riesgo para desarrollar EMRR. Los grupos de riesgo de EMRR son conocidos, y se revisan, p. ej., por McKay y col. (Biomed. Res. Int., 2015, Vol. 2015, ID de artículo 817238). En ciertas realizaciones, un paciente humano que se determina que tiene un alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida tiene características de IRM coherentes con esclerosis múltiple. En ciertas realizaciones, un paciente humano que se determina que tiene un alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida ha experimentado un primer episodio clínico y tiene características de IRM coherentes con la esclerosis múltiple.

El término “esclerosis múltiple”, como se usa en la presente memoria, se refiere a una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central la cual se acompaña de uno o más de los síntomas que se describieron anteriormente en la presente memoria.

El término “acetato de glatirámero”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un compuesto anteriormente conocido como copolímero 1 que se vende con el nombre comercial COPAXONE® e incluye las sales acetato de polipéptidos sintéticos, que contienen cuatro aminoácidos naturales: L-ácido glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina con una fracción molar promedio de 0,141, 0,427, 0,095 y 0,338, respectivamente. El peso molecular promedio del acetato de glatirámero en COPAXONE® es de 4700-11 000 daltons (etiqueta FDA de COPAXONE®) y el número de aminoácidos oscila entre aproximadamente 15 a aproximadamente 100 aminoácidos. El término también se refiere a los derivados y análogos químicos del compuesto. Típicamente, el compuesto se prepara y caracteriza como se especifica en una cualquiera de las patentes US-5.981.589; 6.054.430; 6.342.476; 6.362.161; 6.620.847; y 6.939.539.

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. De acuerdo con otras realizaciones, el acetato de glatirámero u otra sal farmacéuticamente aceptable del glatirámero comprende de aproximadamente 15 a aproximadamente 100 aminoácidos. De acuerdo con ciertas realizaciones, el depósito implantable es adecuado para la implantación subcutánea o intramuscular. De acuerdo con realizaciones alternativas, la composición farmacéutica parenteral duradera comprende un portador biodegradable o no biodegradable farmacéuticamente aceptable para sales de glatirámero. De acuerdo con algunas realizaciones, el portador se selecciona de entre PLGA, PLA, PGA, policaprolactona, polihidroxibutirato, poliortoésteres, polialcanoanhídridos, gelatina, colágeno, celulosa oxidada y

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.

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.

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.

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.

En ciertas realizaciones, el al menos un síntoma aliviado es la frecuencia de recaídas, 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.

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.

En algunas realizaciones, la composición obtenible puede comprender cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de glatirámico, que incluye, aunque no de forma limitativa, sulfato, piro-sulfato, 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, xilenosulfonato, 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.

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., poli(D, L-láctido), es decir, PLA; polímeros a base de ácido glicólico, tales como poliglicólidos o ácido poli(glicólico) (PGA), p. ej., LACTEL®; poli(D, L-láctido-co-glicólico), 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 poli( $\epsilon$ -caprolactona), es decir, PCL (LACTEL®); polianhídridos; ácido poli(sebácico) SA; ácido poli(ricenólico) RA; ácido poli(fumárico), FA; poli(dímero de ácido graso), FAD; ácido poli(tereftálico), TA; ácido poli(isoftálico), IPA; poli(p-{carboxifenoxi}metano), CPM; poli(p-{carboxifenoxi}propano), CPP; poli(p-{carboxifenoxi}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 polialquileño; poliamidas; poliésteramidas; poliuretanos; poliacetales; policetales; policarbonatos; poliortocarbonatos; polisiloxanos; polifosfacenos; succinatos; ácido hialurónico; ácido poli(málico); poli(aminoácidos); polihidroxivaleratos; polialquilensuccinatos; polivinilpirrolidona; poliestireno; ésteres de celulosa sintética; ácidos poliacrílicos; ácido polibutírico; copolímeros tribloque (PLGA-PEG-PLGA), copolímeros tribloque (PEG-PLGA-PEG), poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAAm), copolímeros tribloque de óxido de poli(etileno)- óxido de poli(polipropileno)- óxido de poli(etileno) (PEO-PPO-PEO), ácido polivalérico; polietilenglicol; polihidroxialquilcelulosa; quitina; quitosana; poliortoésteres y copolímeros, terpolímeros; lípidos tales como colesterol, lecitina; ácido poli(glutámico-co-etil glutamato) y similares, o mezclas de los mismos.

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, poliortoésteres, polialcanohidruros, gelatina, colágeno, celulosa oxidada, polifosfaceno y similares. Cada posibilidad representa una realización independiente.

En ciertas realizaciones, el polímero biodegradable es un polímero a base de ácido láctico, por ejemplo poliláctido, o poli(D, L-láctido-co-glicólico) 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.

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 glatirámico, 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.

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, dimetilisorbida, glicofulol, 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.

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.

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.

En algunas realizaciones, las formulaciones de acción prolongada expuestas en la presente memoria incluyen, aunque no de forma limitativa, suspensiones de acetato de glatirámico en agua, fase de aceite o cera; complejos polielectrolíticos poco solubles de acetato de glatirámico; matrices formadoras de gel en el sitio basadas en la combinación del disolvente miscible en agua con acetato de glatirámico; y micropartículas poliméricas biodegradables con acetato de glatirámico 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 glatirámico 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 glatirámico 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 intercambiabilmente en la presente memoria.

De acuerdo con algunas realizaciones, el acetato de glatirámico 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.

De acuerdo con otras realizaciones, el acetato de glatirámico u otra sal farmacéuticamente aceptable del glatirámico comprende de aproximadamente 15 a aproximadamente 100 aminoácidos.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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

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.

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.

En ciertas realizaciones, el paciente no ha recibido terapia GA antes del inicio del régimen. En ciertas realizaciones, el paciente ha recibido terapia GA antes del inicio del régimen.

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  $\gamma$ -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 alemzumab; 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, riluzol, tizanidina, clonidina, bloqueadores beta, ciproheptadina, orfenadrina o cannabinoides; antagonistas del receptor de glutamato AMPA, p. ej., 2,3-dihidroxi-6-nitro-7-sulfamoilbenzo(f)quinoxalina, [1,2,3,4,-tetrahidro-7-morfolin-il-2,3-dioxo-6-(trifluorometil)quinoxalina-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-metilcarbamoil-2,3-benzodiazepina; inhibidores de la expresión de VCAM-1 o antagonistas de su ligando, p. ej., antagonistas de la integrina  $\alpha\beta 1$  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. 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.

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.

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.

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 cardíaco, 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, hipertonia, 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 glatirámico o de la administración subcutánea de tres veces por semana de 40 mg de acetato de glatirámico.

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 glatirámico 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 realzadas, (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 realzadas, 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 glatirámico encapsulada con un ácido poli(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 glatirámico (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 glatirámico 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 glatirámico (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 poli(láctico-co-glicólico) (PLGA), ácido poli(láctico) (PLA), ácido poli(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).

De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, la fase acuosa interna comprende el GA.

45 De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, la fase polimérica inmiscible en agua comprende PLGA.

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.

50 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.

55 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.

60 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-remite.

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 glatirámico (GA) para su uso en un método para prevenir o retrasar la progresión de la esclerosis múltiple recurrente-remite (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-remite.

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 poli(láctico-co-glicólico) (PLGA), y un segundo contenedor separado que comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable para inyección.

De acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, el kit comprende 40 mg de GA y 2 ml de agua para inyectables (API).

40 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.

45 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-remite (EMRR), aumentando la tolerabilidad del tratamiento con GA, impidiendo o ralentizando la progresión de la EMRR o impidiendo la actividad de EMRR.

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 poli(vinílico) (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 poli(láctido-co-glicólido) se preparó en un reactor y se filtró a través de una membrana de 0,22 µm. (4) Preparación de la fase acuosa interna: Se preparó una solución que contenía API estéril y acetato de glatirámico 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.

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

La liberación del acetato de glatirámico 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.

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

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

#### Materiales y métodos

**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.

**Inducción de EAE:** Para inducir EAE, un modelo animal aceptable de esclerosis múltiple, una emulsión de MOG 35-55 (GL Biochem co. Ltd, Shanghai, 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.

**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.

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

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.

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).

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).

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.

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).

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.					

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

Conversión de dosis de GA de acción prolongada.

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 deducirá 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.

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 humoral 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 inmunomoduladores 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.

**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®.

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.

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.

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 34ª inyección, encontrándose por lo tanto en la segunda mitad del 3er año de su tratamiento en curso).

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.

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 poli(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.

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).

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®).

## 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. los valores iniciales	4/5 (80 %) de pacientes sin cambio vs. los valores iniciales ♣	8/8 (100 %) de pacientes sin cambio vs. los 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. los 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 %), PLEGRIDY® (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

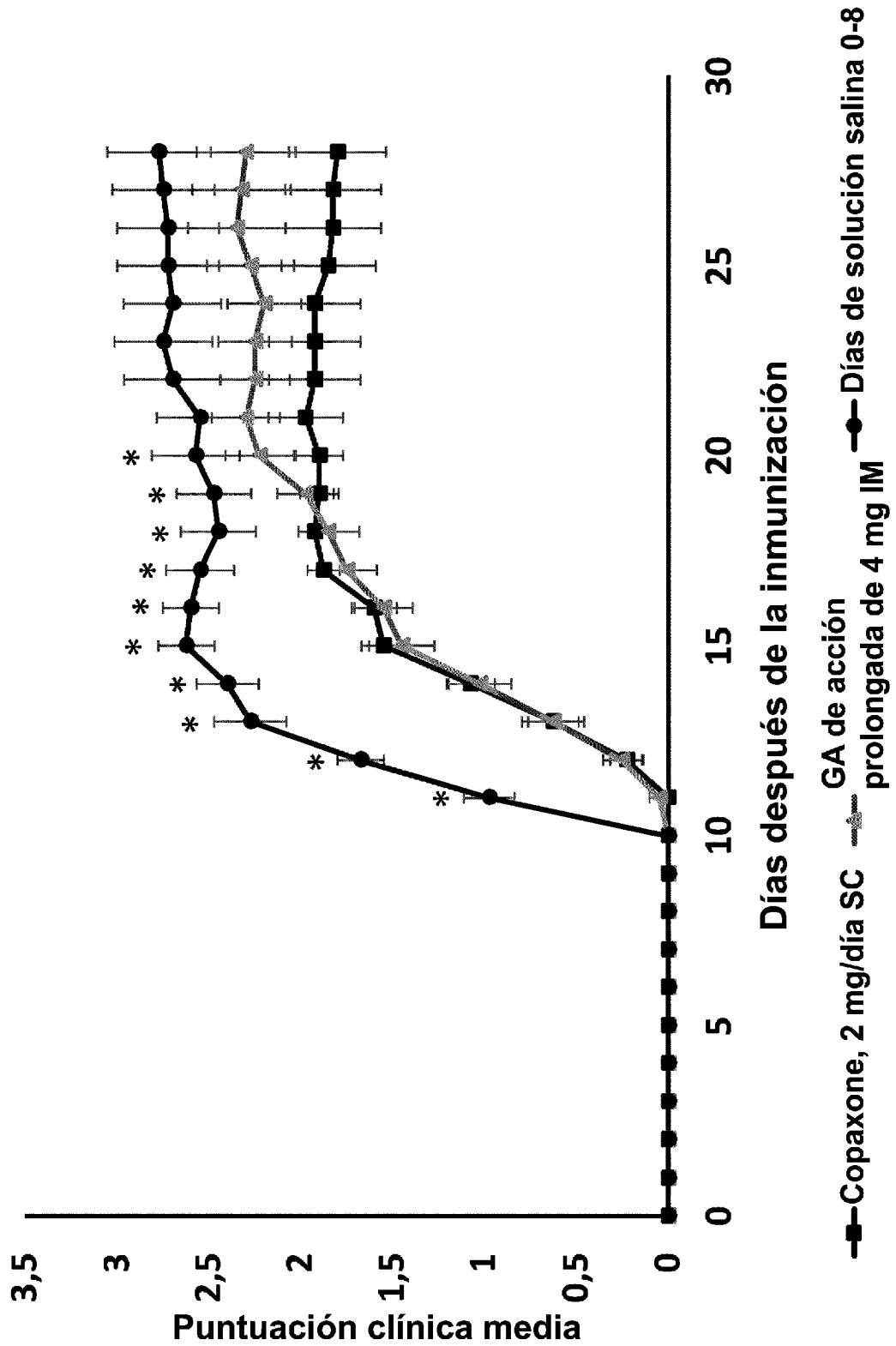
55

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 poli(láctico-co-glicólico) (PLGA), ácido poli(láctico) (PLA), ácido poli(glicólico) (PGA) y cualquier combinación de los mismos,  
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.



**Figura 1**

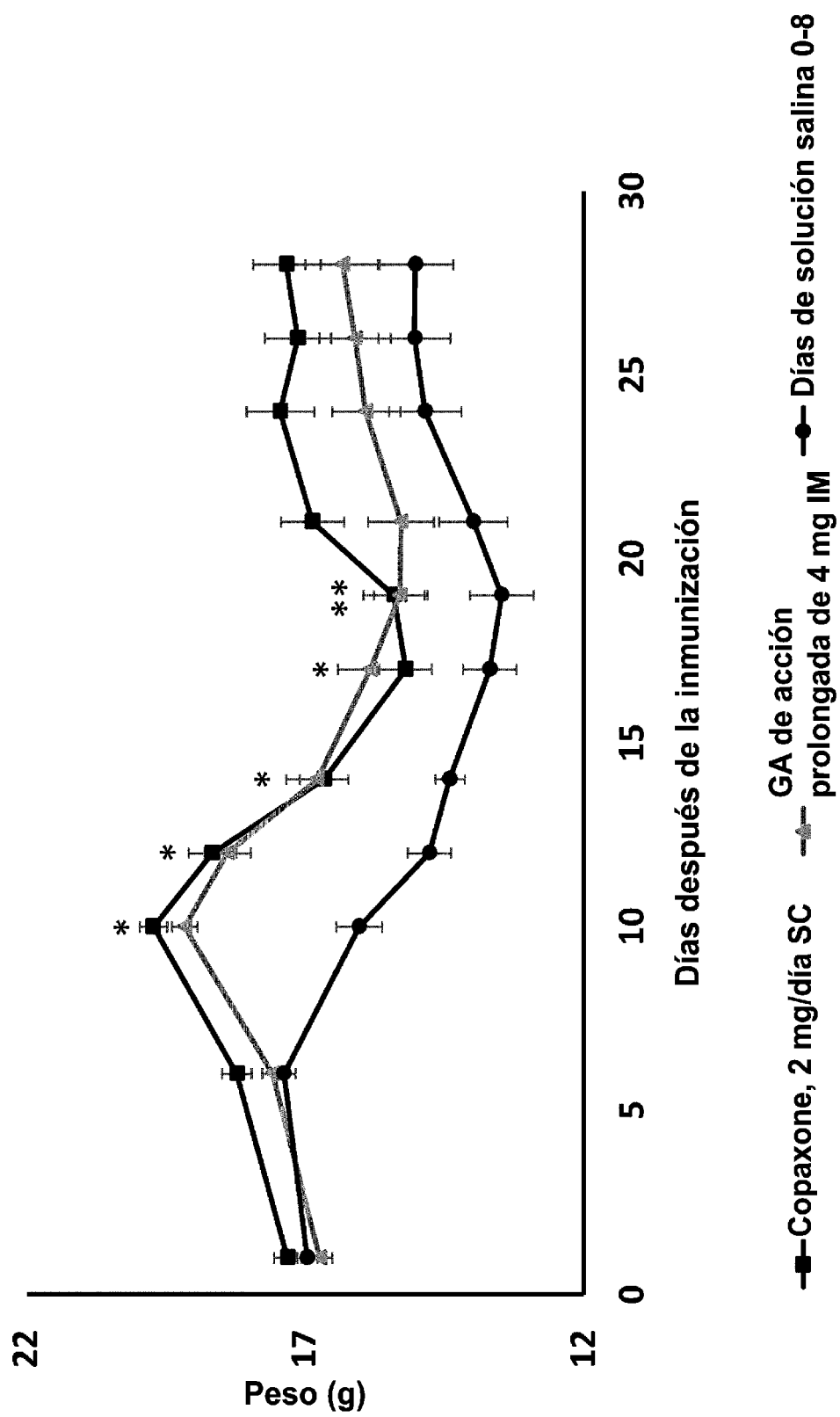


Figura 2