

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 978 913**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/18 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014** **PCT/US2014/026575**
87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014** **WO14143635**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014** **E 14714137 (8)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2024** **EP 2968111**

54 Título: **Composiciones de un poliortoéster y un disolvente aprótico**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361789469 P
08.11.2013 US 201361902018 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.09.2024

73 Titular/es:

HERON THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
4242 Campus Point Court, Suite 200
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

OTTOBONI, THOMAS;
SCHILLINGER, LEE ANN, LYNN y
NIEMANN, JOSEPH

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 978 913 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

Composiciones de un poliortoéster y un disolvente aprótico

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

Campo técnico

- 5 La presente descripción está dirigida a composiciones, sistemas comprendidos por un polímero de poliortoéster biodegradable, un disolvente aprótico y un anestésico de aminoamida como se define en las reivindicaciones.

Antecedentes

- 10 Los sistemas de depósito basados en polímeros para la administración de un agente activo se conocen bien. Estos sistemas incorporan el agente activo en una composición de transporte, tal como una matriz polimérica, a partir de la cual el agente activo se administra tras la administración de la composición a un paciente.

- 15 Muchos factores influyen en el diseño y rendimiento de dichos sistemas, tales como las propiedades físicas/químicas del fármaco, las características físicas/químicas de los componentes del sistema y el rendimiento/comportamiento respecto a otros componentes del sistema una vez combinados, además de las composiciones externas/ambientales en el sitio de aplicación. En el diseño de sistemas basados en polímeros para la administración de un fármaco, deben considerarse la velocidad deseada de administración de fármaco y el inicio, el perfil de administración del fármaco, y la duración prevista de administración.

Permanece una necesidad de composiciones basadas en polímeros que ofrezcan la flexibilidad para modular o adaptar la velocidad de liberación de fármaco. Los presentes sistemas, composiciones y métodos relacionados satisfacen esta necesidad.

Breve compendio

Se proporciona un sistema de administración comprendido por un poliortoéster, un disolvente aprótico en que el poliortoéster es miscible para formar una fase única; y un agente terapéuticamente activo disperso o solubilizado en la fase única, como se define en la reivindicación 1.

- 25 En una realización, relacionado con uno o más cualquiera de los aspectos u otras realizaciones proporcionados en la presente memoria, el sistema de administración tiene una viscosidad de menos de aproximadamente 10.000 mPa.s (cP) a 37 °C.

En otra realización, el disolvente es un disolvente orgánico que tiene una solubilidad en agua de más de 25 % en peso del disolvente en agua a temperatura ambiente.

- 30 El disolvente es un disolvente aprótico dipolar, que se selecciona de dimetilsulfóxido, dimetilacetamida y N-metilpirrolidona en que el poliortoéster es miscible para formar una fase única.

El ingrediente activo es un anestésico de aminoamida.

El poliortoéster se selecciona de los poliortoésteres representados por la fórmula III descrita a continuación en la presente memoria.

- 35 En aún otra realización, el poliortoéster se representa por la estructura mostrada como fórmula III de acuerdo con una o más cualquiera de las combinaciones y conjuntos de variables relacionadas con ellas como se proporciona en la presente memoria; el agente activo es ropivacaína o bupivacaína en una cantidad entre 1-20 por ciento en peso del sistema de administración, y el disolvente se selecciona de dimetilsulfóxido, dimetilacetamida y N-metilpirrolidona en una cantidad entre 15-50 por ciento en peso del sistema de administración.

- 40 En otro o segundo aspecto, se proporciona una composición que puede fluir comprendida por un poliortoéster, un disolvente en que el poliortoéster es miscible para formar una fase única; y un agente terapéuticamente activo disperso o solubilizado en la fase única, en donde el disolvente es un disolvente aprótico con un momento dipolar mayor de aproximadamente 2 Debye (D).

El disolvente es un disolvente aprótico dipolar que se selecciona de dimetilsulfóxido, dimetilacetamida y N-metilpirrolidona en que el poliortoéster es miscible para formar una fase única.

- 45 La composición comprende poliortoéster representado por la fórmula III descrita a continuación en la presente memoria.

La composición, en cualquier realización, puede comprender una viscosidad menor que aproximadamente 10.000 mPa.s (cP) a 37 °C.

En otro aspecto, se proporciona un método de administración de un agente terapéuticamente activo. El método comprende dispensar desde una aguja un sistema de administración o una composición como se describe en la

presente memoria.

En otro aspecto, se proporciona un método de tratamiento que comprende dispensar desde una aguja una composición comprendida por un polioctoéster, un disolvente aprótico en que el polioctoéster es miscible para formar una fase única; y un agente terapéuticamente activo disperso o solubilizado en la fase única; en donde el disolvente se selecciona para lograr una liberación controlada del agente activo desde la composición según un perfil de liberación predeterminado, y en donde la liberación del agente activo es durante un periodo de entre aproximadamente 1 día y aproximadamente 8 semanas.

En una realización, el disolvente se selecciona para tener un momento dipolar mayor que aproximadamente 2 Debye (D).

En otra realización, la composición tiene una viscosidad de menos de aproximadamente 10.000 mPa.s (cP) a 37 °C.

Realizaciones adicionales de los presentes sistemas, composiciones y métodos serán evidentes a partir de la siguiente descripción, dibujos, ejemplos y reivindicaciones. Como puede apreciarse a partir de lo anterior y la siguiente descripción, todas y cada una de las características descritas en la presente memoria, y todas y cada una de las combinaciones de dos o más de dichas características, se incluye dentro del alcance de la presente descripción con tal que las características incluidas en dicha combinación no sean mutuamente contradictorias. Además, cualquier característica o combinación de características puede excluirse específicamente de cualquier realización de la presente invención. Se describen aspectos y ventajas adicionales de la presente invención en la siguiente descripción y reivindicaciones, particularmente cuando se consideran en conjunto con los ejemplos y dibujos acompañantes.

Breve descripción de las figuras

Las FIGS. 1A-1B son gráficos del porcentaje de disolvente liberado como una función del tiempo, en horas, desde un sistema de administración comprendido por un polioctoéster y un disolvente aprótico, dimetilsulfóxido (DMSO, Fig. 1A) o dimetilacetamida (DMAC, Fig. 1B), en un aparato de disolución *in vitro*, donde en la FIG. 1A las composiciones comprendían el 30 % de DMSO (diamantes), 40 % de DMSO (cuadrados) y 50 % de DMSO (triángulos), y en la FIG. 1B las composiciones comprendían 20 % de DMAC (diamantes), 30 % de DMAC (cuadrados), 40 % de DMAC (triángulos) o 50 % de DMAC (símbolos x);

Las FIGS. 2A-2B son gráficos del porcentaje de agente activo, granisetron, liberado como una función del tiempo, en horas, desde un sistema de administración comprendido por un polioctoéster y un disolvente aprótico, dimetilsulfóxido (DMSO, Fig. 2A) o dimetilacetamida (DMAC, Fig. 2B) en un aparato de disolución *in vitro*;

La FIG. 3A es un gráfico de barras que muestra el porcentaje de agente activo, granisetron, liberado a las 24 horas en una prueba de liberación de disolución *in vitro*, desde composiciones comprendidas por un polioctoéster y un disolvente aprótico, dimetilsulfóxido (DMSO, barras abiertas), dimetilacetamida (DMAC, barras rayadas) o N-metil-2-pirrolidona (NMP, barras punteadas);

Las FIGS. 3B-3C son gráficos de barras que muestran el porcentaje de agente activo, granisetron, liberado después de 24 horas (FIG. 3B) y 72 horas (FIG. 3C) en una prueba de liberación de disolución *in vitro*, desde las composiciones comprendidas por un polioctoéster y porcentajes variables, 10 %, 20 %, 30 %, 40 % o 50 % de un disolvente aprótico, dimetilsulfóxido (DMSO);

La FIG. 4 es un gráfico del porcentaje de agente activo, granisetron, liberado como una función del tiempo, en horas, desde un sistema de administración comprendido por un polioctoéster y un disolvente aprótico, dimetilsulfóxido en concentraciones en el sistema de 19,6 % en peso (diamantes) y 9,8 % en peso (cuadrados);

La FIG. 5 es un gráfico de concentración en plasma de granisetron, en ng/ml, como una función del tiempo, en horas, para un sistema de administración comprendido por un polioctoéster, granisetron, y 26,5 % en peso de DMSO (cuadrados) o 34,3 % en peso de DMSO;

La FIG. 6 es un gráfico de la concentración en plasma de ropivacaína, en ng/ml, en perros, como una función del tiempo, en horas, para diversos sistemas de administración ejemplares que comprenden un polioctoéster, ropivacaína, y un disolvente aprótico como se describe en el ejemplo 9. Se proporcionan datos para la formulación núm. 07-03 (diamantes) comprendida por 75,0 % en peso de polioctoéster, ropivacaína (4,75 % en peso de base libre, 0,25 % en peso de sal de HCl), 25,0 % en peso de N-metil-2-pirrolidona (NMP); formulación núm. 07-04 (cuadrados) comprendida por 56,4 % en peso de polioctoéster, 20,70 % en peso de la base libre de ropivacaína, 22,9 % en peso de dimetilacetamida (DMAC); formulación núm. 07-05 (círculos) comprendida por 45,0 % en peso de polioctoéster, 10,00 % en peso de base libre de ropivacaína, 45,0 % en peso de N-metil-2-pirrolidona; y formulación núm. 07-06 (triángulos) comprendida por 71,0 % en peso de polioctoéster, ropivacaína (4,50 % en peso de base libre, 0,50 % en peso de sal de HCl), y 24,0 % en peso de N-metil-2-pirrolidona; y

La FIG. 7 es un gráfico de concentración en plasma de bupivacaína, en ng/ml, en perros, como una función del tiempo, en horas, para dos sistemas de administración ejemplares que comprenden un polioctoéster, bupivacaína y un disolvente aprótico como se describe en el ejemplo 12. Se muestran los datos para la formulación núm. 02-01 comprendida por 55,0 % en peso de polioctoéster, 15,0 % en peso de bupivacaína, y 30,0 % en peso de N-metil-2-

pirrolidona (NMP); y para la formulación núm. 02-02 comprendida por 42,5 % en peso de poliortoéster, 15,0 % en peso de bupivacaína, y 42,5 % en peso de N-metil-2-pirrolidona.

Descripción detallada

1. Definiciones

5 Como se usa en esta memoria, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen los referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a un “polímero” incluye un único polímero además de dos o más de los mismos o diferentes polímeros, la referencia a un “excipiente” incluye un único excipiente además de dos o más de los mismos o diferentes excipientes, y similares.

10 Cuando se proporciona un intervalo de valores, se pretende que cada valor intermedio entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor indicado o intermedio en ese intervalo indicado se abarca dentro de la descripción. Por ejemplo, si se indica un intervalo de 1 µm a 8 µm, se entiende que 2 µm, 3 µm, 4 µm, 5 µm, 6 µm y 7 µm también están descritos de forma explícita, además del intervalo de valores mayores que o iguales a 1 µm y el intervalo de valores menores que o iguales a 8 µm.

15 “Masa molecular” en el contexto de un polímero tal como un poliortoéster, se refiere a la masa molecular media nominal de un polímero, determinada normalmente por cromatografía de exclusión de tamaño, técnicas de dispersión de luz, o velocidad. El peso molecular puede expresarse como un peso molecular promedio en número o un peso molecular promedio en peso. A menos que se indique lo contrario, todas las referencias al peso molecular en la presente memoria se refieren al peso molecular promedio en peso. Ambas determinaciones del peso molecular, promedio en número y promedio en peso, pueden medirse usando técnicas cromatográficas de permeación en gel u otras técnicas cromatográficas líquidas. Pueden usarse también otros métodos para medir valores de peso molecular, tales como la medida de propiedades coligativas (p. ej., depresión del punto de congelación, elevación del punto de ebullición o presión osmótica) para determinar el peso molecular promedio en número o el uso de técnicas de dispersión de luz, ultracentrifugación o viscosimetría para determinar el peso molecular promedio en peso. Los polímeros de la invención están normalmente polidispersos (es decir, el peso molecular promedio en número y el peso molecular promedio en peso de los polímeros no son iguales), poseen bajos valores de polidispersión tales como menos que aproximadamente 1,2, menos que aproximadamente 1,15, menos que aproximadamente 1,10, menos que aproximadamente 1,05, y menos que aproximadamente 1,03. Cabe señalar que ciertas propiedades de los polímeros, p. ej., un poliortoéster, tales como peso molecular, número molecular, número de subunidades monoméricas (normalmente indicadas por el subíndice debajo de los corchetes que encierran una subunidad monomérica del polímero), y similares, se describen generalmente en la presente memoria en términos de valores discretos, sin embargo, se entenderá por los expertos en la técnica que, debido a la compleja naturaleza de los polímeros, dichos valores se refieren generalmente a valores medios.

35 “Bioerosionable”, “bioerodabilidad” y “biodegradable”, que se usan indistintamente en la presente memoria, se refieren a la degradación, desmontaje o digestión de un polímero mediante la acción de un entorno biológico, que incluye la acción de organismos vivos y lo más particularmente a pH y temperatura fisiológicas. Como ejemplo, un mecanismo principal para la bioerosión de un poliortoéster es la hidrólisis de uniones entre y dentro de las unidades del poliortoéster.

Como se usa en la presente memoria, el término “emesis” incluye náuseas y vómito.

Los valores de solubilidad del disolvente en agua se considera que están determinados a 20 °C.

40 Un “polímero susceptible a la hidrólisis” tal como un polímero de poliortoéster se refiere a un polímero que es capaz de degradación, desmontaje o digestión a través de la reacción con moléculas de agua. Dicho polímero contiene grupos hidrolizables en el polímero. Ejemplos de polímeros susceptibles a la hidrólisis pueden incluir, pero no se limitan a, polímeros descritos en la presente memoria, y los descritos en las patentes de EE.UU. núms. 4.079.038, 4.093.709, 4.131.648, 4.138.344, 4.180.646, 4.304.767, 4.957.998, 4.946.931, 5.968.543, 6.613.335 y 8.252.304, y la publicación de patente de EE.UU. núm. 2007/0265329.

45 “Sal farmacéuticamente aceptable” indica una forma salina de un fármaco que tiene al menos un grupo adecuado para la formación de sales que no provoca efectos toxicológicos adversos significativos al paciente. Se entiende que la referencia a un agente activo como se proporciona en la presente memoria abarca sus sales farmacéuticamente aceptables, además de solvatos e hidratos del mismo. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales preparadas mediante reacción con un ácido inorgánico, un ácido orgánico, un aminoácido básico, o un aminoácido ácido, dependiendo de la naturaleza del (de los) grupo(s) funcional(es) en el fármaco. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una disolución de un fármaco básico con una disolución de un ácido capaz de formar una forma salina farmacéuticamente aceptable del fármaco básico, tal como ácido clorhídrico, ácido yódico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y similares. Los aniones típicos para fármacos básicos, cuando están en forma protonada, incluyen cloruro, sulfato, bromuro, mesilato, maleato, citrato y fosfato. Se encuentran formas salinas farmacéuticamente aceptables de forma adecuada en, p. ej., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002; P. H. Stahl y C. G.

Wermuth, Eds.

“Compatible con poliortoéster” se refiere a, en un aspecto particular de las propiedades del poliortoéster, las propiedades de un aditivo o componente o disolvente que, cuando se mezcla con el poliortoéster, forma una única fase y no provoca ningún cambio físico o químico al poliortoéster.

- 5 Una “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad que, cuando se administra a un animal para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar el tratamiento para esa enfermedad.

10 “Tratar” o “tratamiento” de una enfermedad o condición incluyen prevenir que la enfermedad ocurra en un animal que puede estar predispuesto a la enfermedad pero aún no experimenta o muestra síntomas de la enfermedad (tratamiento profiláctico), inhibir la enfermedad (ralentizando o frenando su desarrollo), proporcionar alivio de los síntomas o efectos secundarios de la enfermedad (incluyendo tratamiento paliativo), y aliviar la enfermedad (provocando la regresión de la enfermedad).

“Opcional” u “opcionalmente” significa que la circunstancia descrita posteriormente puede ocurrir o no, de manera que la descripción incluye ejemplos donde la circunstancia se da y ejemplos donde no.

- 15 El término “sustancialmente” en referencia a una cierta característica o entidad significa un grado significativo o casi completamente (es decir, a un grado de 85 % o más) en referencia a la característica o entidad.

El término “aproximadamente”, particularmente en referencia a una cantidad dada, pretende abarcar las desviaciones de más o menos un cinco por ciento.

II. Sistema de administración y composición

20 Los sistemas y composiciones descritas en la presente memoria comprenden un polímero de poliortoéster biodegradable combinado con un disolvente orgánico biocompatible, y encuentran uso, por ejemplo, como sistemas de administración de fármacos o como dispositivos médicos o quirúrgicos. Como se describirá en la presente memoria, la selección de disolvente o disolventes en el sistema puede usarse para modular el perfil de liberación de un agente activo del sistema. El sistema, en una realización, forma una disolución de baja viscosidad que puede inyectarse fácilmente en el cuerpo con jeringas estándar y agujas de pequeño calibre. A este respecto, y como se describirá, la selección del disolvente puede usarse para modular la viscosidad de la composición mientras se altera mínimamente las cinéticas de liberación del agente activo desde la composición. En otra realización, la selección del disolvente se usa para modular las cinéticas de liberación del agente activo desde la composición sin alterar significativamente la viscosidad de la formulación.

30 Se realizaron estudios que ilustran la modulación de la liberación del disolvente y el agente activo desde un sistema de administración de poliortoéster. En un estudio, como se detalla en el ejemplo 1, se prepararon composiciones comprendidas por un polímero de poliortoéster, base de granisetrón, y un disolvente aprótico, usando como disolvente ejemplares dimetilsulfóxido (DMSO) y dimetilacetamida (DMAC). La liberación de disolvente desde la composición se midió en un aparato de liberación de disolución *in vitro*, y los resultados se muestran en las Figs. 1A-1B.

35 La Fig. 1A muestra el porcentaje de DMSO liberado como una función del tiempo, en horas, para las composiciones con 30 % de DMSO (diamantes), 40 % de DMSO (cuadrados) y 50 % de DMSO (triángulos).

40 La Fig. 1B muestra el porcentaje de DMAC liberada como una función del tiempo, en horas, para las composiciones con 20 % de DMAC (diamantes), 30 % de DMAC (cuadrados), 40 % de DMAC (triángulos) o 50 % de DMAC (símbolos x). Como puede verse, el disolvente DMSO se libera a una velocidad más lenta que DMAC desde las composiciones, indicando que los disolventes interactúan con el poliortoéster de manera diferente. Por ejemplo, una composición con 30 % de DMSO liberó aproximadamente el 30 % del disolvente en el punto temporal de 24 horas, mientras que una composición comprendida por DMAC liberó aproximadamente el 79 % del disolvente en el punto temporal de 24 horas. Este descubrimiento puede utilizarse para modular la liberación de un agente activo desde las composiciones como se proporciona en la presente memoria de varias formas. Por ejemplo, un agente activo que es soluble en un disolvente aprótico que se libera desde la composición rápidamente proporcionará la liberación del agente activo a una velocidad similar a la liberación del disolvente, asumiendo que el agente activo no altera la interacción del disolvente y el polímero. Un agente activo que es menos soluble en un disolvente aprótico que se libera desde la composición rápidamente se liberará desde la composición a una velocidad diferente de, y quizás más lenta que, la velocidad de liberación del disolvente, particularmente si el agente activo es más soluble en el polímero que en el disolvente aprótico. El dato también ilustra el concepto de selección de disolvente para adaptar o modular la liberación de agente activo desde una composición, de manera que si un agente activo es igualmente soluble en dos disolventes diferentes, la velocidad de liberación de agente activo desde el sistema puede adaptarse seleccionando el disolvente que tiene una velocidad de liberación más rápida o más lenta.

55 Estos conceptos se ilustran adicionalmente en el estudio descrito en el ejemplo 3. En este estudio se incluyó un fármaco modelo, granisetrón, en composiciones comprendidas por un poliortoéster y un disolvente aprótico, usando DMSO y DMAC como disolventes ejemplares. Los resultados se muestran en las Figs. 2A-2B. En la Fig. 2A, se muestra la liberación *in vitro* del granisetrón desde las composiciones que comprenden 30 % en peso (triángulos), 40 % en

peso (cuadrados) y 50 % en peso (triángulos) de DMSO. La cantidad de disolvente en el sistema influye en la velocidad de liberación de fármaco, donde una mayor cantidad de disolvente en la composición logra una mayor velocidad de liberación de fármaco. Esta correlación se observa más fuertemente en tiempos de liberación de menos de aproximadamente 70 horas.

La Fig. 2B muestra la liberación *in vitro* de granisetron desde composiciones que comprenden 20 % en peso (triángulos), 30 % en peso (cuadrados), 40 % en peso (triángulos) y 50 % en peso (símbolos x) de DMAC. Para las composiciones con DMAC, la cantidad de disolvente en la composición tiene menos influencia en la velocidad de liberación de granisetron que la que se observó en la Fig. 2A con DMSO. Las composiciones de un poliortoéster y 20 % en peso, 30 % en peso y 40 % en peso de DMAC liberó entre aproximadamente 30-40 % del fármaco en el punto temporal de 24 horas, y a las 70 horas se liberó sustancialmente todo el fármaco (p. ej., 80-100 %) desde la composición. Este sistema es un ejemplo de un sistema donde la velocidad de liberación de disolvente gobierna o se correlaciona con la velocidad de liberación del fármaco. Al comparar los datos en la Fig. 2B con los de la Fig. 2A se ve que una composición con DMSO también proporciona un sistema donde la liberación de fármaco está correlacionada con la velocidad de liberación de disolvente, sin embargo debido a que el DMSO se libera desde la composición más lentamente que la DMAC, la velocidad de liberación de fármaco es más lenta, ilustrando así la versatilidad de los sistemas proporcionados en la presente memoria.

Se llevó a cabo otro estudio para evaluar la liberación de fármaco desde composiciones comprendidas por un poliortoéster y los disolventes ilustrativos DMSO, DMAC y NMP. Como se describe en el ejemplo 4, las composiciones se prepararon con cantidades variables de disolvente, y la liberación de fármaco se midió en un aparato de liberación *in vitro*. La FIG. 3A es un gráfico de barras que muestra el porcentaje del fármaco, granisetron, liberado después de 24 horas en un aparato de liberación *in vitro* desde las composiciones. Las composiciones con 20 % en peso y 30 % en peso de disolvente muestran que la liberación de agente activo desde la composición depende del disolvente, donde las composiciones con 20-30 % en peso de DMSO (barras abiertas) liberan fármaco más lentamente que las composiciones con 20-30 % en peso de DMAC (barras rayadas), que liberan fármaco más lentamente que las composiciones con 20-30 % en peso de NMP (barras punteadas). Por consiguiente, en una realización, se contempla una composición comprendida por un poliortoéster y más del 10 % en peso y menos del 40 % en peso de un disolvente aprótico, donde la velocidad de liberación de fármaco desde la composición es dependiente del disolvente aprótico. Como se ve, la selección de NMP como el disolvente aprótico proporciona una composición que libera fármaco más rápidamente que una composición que comprende DMAC o DMSO. La selección de DMSO como el disolvente aprótico para la composición proporciona la liberación de fármaco más lentamente que una composición que comprende el mismo polímero y fármaco, pero que comprende NMP o DMAC.

En una realización, el disolvente en la composición permanece en la composición durante el periodo de administración de fármaco. Las composiciones donde el disolvente permanece asociado con el polímero normalmente proporcionaron una velocidad de liberación de fármaco que está dentro de aproximadamente 10 %, o 20 % o 30 % de la velocidad de liberación de disolvente durante un intervalo de tiempo de entre 2-5 horas, o 4-6 horas, 4-8 horas. En otra realización, el disolvente en la composición se libera desde la composición a una velocidad más rápidamente que el fármaco, que permanece en el polímero durante un tiempo mayor que el disolvente. Esta segunda realización puede ser importante cuando un fármaco insoluble se dispersa en la composición, y después el disolvente que se va rápidamente después del fármaco ralentiza realmente la liberación del fármaco.

El dato en la Fig. 3B ilustra el efecto de la cantidad de disolvente en una composición en la velocidad de liberación de fármaco. Se prepararon composiciones comprendidas por poliortoéster, el fármaco granisetron, y el disolvente aprótico ejemplar DMSO, donde el porcentaje de disolvente en la formulación varió del 10 % en peso - 50 % en peso. La liberación de fármaco se midió en un aparato de liberación *in vitro*, y el porcentaje de fármaco liberado en la fase temprana, después de 24 horas, se muestra en la Fig. 3B. Durante esta fase la liberación de granisetron desde la composición está controlada por difusión y permanece relativamente constante hasta que se alcanza un umbral de concentración de DMSO, después de lo cual, la velocidad de difusión del granisetron fuera de la formulación aumenta. El porcentaje de fármaco liberado en una fase posterior, después de 72 horas, se muestra en la Fig. 3C. Durante esta fase la liberación de granisetron desde la composición está más controlada por la biodegradación de la composición. La liberación de fármaco en esta fase depende de una interacción compleja del polímero farmacológico y el disolvente. Para la composición de 2 % de base de granisetron, DMSO y poliortoéster, se observa la velocidad más lenta de liberación al 30 % en DMSO.

Se preparó otro sistema de administración, como se describe en el ejemplo 4, que estaba comprendido por un poliortoéster, el disolvente de éter aprótico, dimetilisosorbida, y granisetron como el fármaco modelo. Los sistemas se prepararon con dos concentraciones de dimetilisosorbida - 19,6 % en peso y 9,6 % en peso. La liberación del fármaco desde los sistemas se midió *in vitro*, y los resultados se muestran en la Fig. 4. La velocidad de liberación del fármaco observada en los tiempos menores que aproximadamente 30 horas fue esencialmente la misma para los dos sistemas, con menos del 30 % del fármaco liberado después de 24 horas después de la colocación en el entorno de uso. La velocidad de liberación de fármaco después de aproximadamente 40 horas aumentó, teniendo el sistema que comprende aproximadamente 20 % en peso de disolvente (diamantes) una velocidad de liberación más rápida que la del sistema con aproximadamente 10 % en peso de disolvente (cuadrados).

Por tanto, en una realización, los sistemas de administración y composiciones descritas en la presente memoria

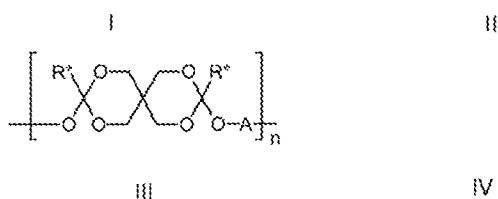
proporcionan una liberación bifásica de fármaco y/o disolvente, donde en algunas realizaciones, la liberación de fármaco y/o disolvente es difusión controlada en tiempos menores de aproximadamente 48 horas, 24 horas, 6 horas, 5 horas, 4 horas, 3 horas, 2 horas y 1 hora después de la administración en un entorno de uso, y la liberación de fármaco y/o disolvente está controlada por o correlaciona con la velocidad de erosión del polímero en tiempos mayores de 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 24 horas y 48 horas después de la administración en un entorno de uso.

Se proporcionan más composiciones y sistemas de administración ejemplares en el ejemplo 7. Las composiciones ilustrativas como se proporcionan allí comprenden entre 45 % en peso a 80 % en peso de poliortoéster de fórmula III, entre 20 % en peso y 45 % en peso de un disolvente aprótico, y entre 4 % en peso a 22 % en peso de ropivacaína como el agente terapéutico (anestésico) modelo. Los disolventes apróticos, dimetilacetamida (DMAC), N-metilpirrolidona (NMP), y dimetilsulfóxido (DMSO) se incluyeron en los sistemas de administración investigados. Una composición contenía una mezcla de DMSO y NMP (4,7 % de DMSO y 22,5 % de NMP). Un estudio adicional, como se describe en el ejemplo 8, se llevó a cabo para evaluar la liberación *in vitro* del agente activo, ropivacaína, a partir de las composiciones, cuando se puso en solución salina tamponada con fosfato a 37 °C. La liberación de agente activo se evaluó en intervalos de 24 horas desde las 24 horas a las 144 horas o más. A las 24 horas, la composición con el mayor porcentaje de ropivacaína liberada, 45,26 %, era una formulación comprendida por 24 % en peso de NMP. Aunque esta formulación liberó el mayor porcentaje de agente activo en el periodo de las primeras 24 horas, la velocidad de liberación de fármaco se ralentizó significativamente después de este punto, con una liberación acumulativa de fármaco a solo 58,65 por ciento a las 96 horas. En contraste, una formulación que contenía de manera similar NMP como disolvente aprótico, pero a 45,2 % en peso (casi dos veces la cantidad de la formulación anterior), liberó 35,78 por ciento de agente activo en las primeras 24 horas, y había liberado 86,6 % en peso de agente activo en el punto temporal de las 96 horas. Una formulación comprendida por 28,9 % en peso de NMP demostró una velocidad de liberación de agente activo similar a la observada para la formulación de 24 % en peso de NMP. Por tanto, cantidades variables de un disolvente aprótico dado impactan en el perfil de liberación del agente activo. Una formulación comprendida por una mezcla de DMSO y NMP como el disolvente aprótico mostró la liberación más lenta del fármaco, con 8,61 % en peso de fármaco liberado a las 24 horas, y solo 34,17 % en peso de liberación de fármaco a las 96 horas. En general, las composiciones que contienen DMSO que contienen cantidades similares de disolvente aprótico liberan el agente activo más lentamente que las formulaciones que contienen cantidades similares de NMP, mientras que una formulación que contiene DMAC libera agente activo más lentamente que una formulación correspondiente comprendida por cantidades similares de NMP. Estos resultados son coherentes con estudios anteriores en que se vio que la selección de NMP como disolvente aprótico proporciona una composición que libera fármaco más rápidamente que una composición que comprende DMAC o DMSO.

Se llevó a cabo un estudio adicional, como se describe en el ejemplo 11, para investigar la liberación *in vitro* de otro fármaco modelo anestésico de aminoamida más, bupivacaína, en un sistema de administración de fármaco como se proporciona en la presente memoria que comprende un disolvente aprótico. Se prepararon composiciones que contenían entre aproximadamente 42 % en peso a 60 % en peso de un poliortoéster de fórmula III, entre aproximadamente 30 % en peso y 42 % en peso de un disolvente aprótico, y entre aproximadamente 9 % en peso y 15 % en peso del anestésico, bupivacaína. Las composiciones se describen generalmente en el ejemplo 10. En este ejemplo, NMP se usó como el disolvente aprótico, aunque puede usarse cualquier disolvente aprótico como se proporciona en la presente memoria. El estudio además demuestra que las composiciones son eficaces para liberar el agente activo durante un periodo de tiempo extenso, en este caso, durante un periodo de al menos 192 horas. En cada punto temporal, la cantidad (es decir, porcentaje) de agente activo liberado desde la formulación que contiene un menor porcentaje en peso de agente activo fue menor que la de la formulación comprendida por una mayor cantidad de agente activo.

Se llevaron a cabo estudios adicionales en sistemas de administración que comprenden un poliortoéster, un disolvente aprótico, y el opiáceo semisintético, buprenorfina. En estas realizaciones, se prepararon composiciones que contienen entre 76,2 % en peso a 62,1 % en peso de poliortoéster de fórmula III, entre 30 % en peso y 42,5 % en peso de un disolvente aprótico, y entre 4,9 y 15 % en peso de un opiáceo semisintético. Véase, p. ej., el ejemplo 14. En este estudio, se usaron disolventes modelo DMSO y NMP. Un estudio de liberación *in vitro* se llevó a cabo como se describe en el ejemplo 15. Este estudio demuestra además que las formulaciones que comprenden disolvente aprótico proporcionadas en la presente memoria son eficaces para proporcionar una liberación extendida de agente activo en el tiempo.

Los sistemas y composiciones proporcionados en la presente memoria incluyen un polímero de poliortoéster. El poliortoéster es de fórmula III:



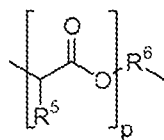
donde:

R* es un alquilo C₁₋₄;

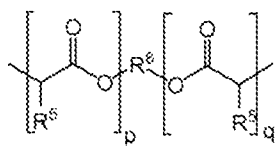
n es un número entero de al menos 5; y

A es R¹, R², R³ o R⁴, donde

5 R¹ es:



o

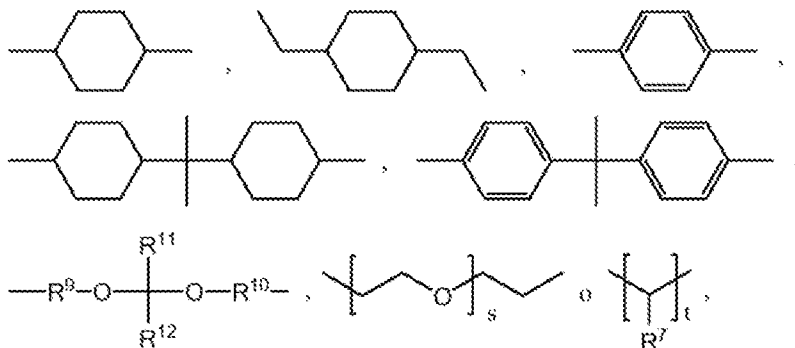


donde:

10 p y q son números enteros que varían de entre aproximadamente 1 a 20 y el número medio de p o el promedio de la suma de p y q está entre 1 y 7 en al menos una porción de las unidades monoméricas del polímero;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y

R⁶ es:



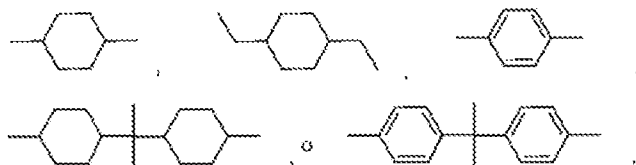
15 donde:

s es un número entero de 0 a 30;

t es un número entero de 2 a 200; y

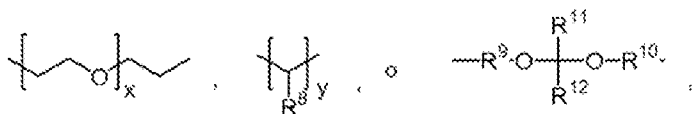
R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R² es:



20

R³ es:



donde:

x es un número entero de 0 a 100;

5 y es un número entero de 2 a 200;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

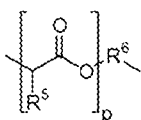
R⁹ y R¹⁰ son independientemente alquilenos C₁₋₁₂;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R¹² es alquilo C₁₋₆; o R¹¹ y R¹² juntos son alquilenos C₃₋₁₀; y

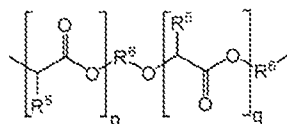
10 R⁴ es el residuo de un diol que contiene al menos un grupo funcional seleccionado independientemente de grupos amida, imida, urea y uretano.

Los poliortoésteres adicionales para el uso en la presente memoria son aquellos en que, en ciertas realizaciones, A es R¹, R³ o R⁴, donde

R¹ es:



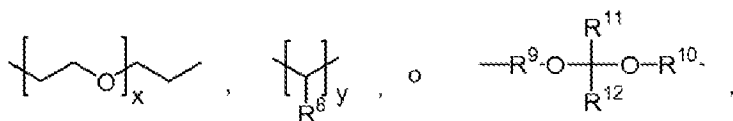
15 o



donde:

p y q son números enteros que varían de entre aproximadamente 1 a 20 y el número medio de p o el promedio de la suma de p y q está entre 1 y 7 en al menos una porción de las unidades monoméricas del polímero;

20 R³ y R⁶ son cada uno independientemente:



donde:

x es un número entero de 0 a 30;

y es un número entero de 2 a 200;

25 R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁹ y R¹⁰ son independientemente alquilenos C₁₋₁₂;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R¹² es alquilo C₁₋₆; o R¹¹ y R¹² juntos son alquilenos C₃₋₁₀; y

R⁴ es un residuo de un diol que contiene al menos un grupo funcional seleccionado independientemente de grupos amida, imida, urea y uretano; y R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

30 La concentración de poliortoéster está entre 50-80 % en peso.

En unas realizaciones particulares, el poliortoéster tiene un peso molecular entre 1.000 y 10.000.

En aún otra realización, la fracción de las unidades A que son de fórmula R¹ está entre aproximadamente 0 y 25 por ciento en moles.

5 En aún otra realización, la fracción de las unidades A que son de fórmula R¹ está entre aproximadamente 0 y 10 por ciento en moles.

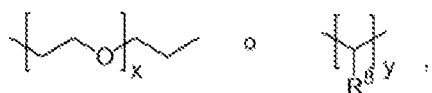
En aún otra realización, la fracción de las unidades A que son de fórmula R¹ está entre aproximadamente 0 y 5 por ciento en moles.

En aún otra realización, la fracción de las unidades A que son de fórmula R¹ está entre aproximadamente 10 y 25 por ciento en moles.

10 En aún otra realización, ninguna de las unidades A son de fórmula R¹.

Los poliortoésteres adicionales incluyen, p. ej., en otra realización, un poliortoéster de fórmula III, donde ninguna de las unidades tienen A igual a R²;

R³ es:

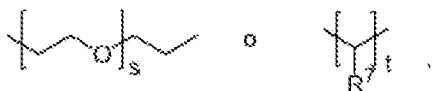


15 donde

x es un número entero de 0 a 10;

y es un número entero de 2 a 30; y

R⁶ es:



20 donde:

s es un número entero de 0 a 10;

t es un número entero de 2 a 30; y

R⁵, R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno o metilo.

En otra realización, R³ y R⁶ son ambos (CH₂CH₂O)₂(CH₂CH₂)₂; R⁵ es metilo; y p es 1 o 2.

25 En aún otra realización del poliortoéster, R³ y R⁶ son ambos $\text{---}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_9\text{---}(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{---}$; R⁵ es metilo; y p o la suma de p y q es en promedio 2.

En otra variación, el poliortoéster es de fórmula III, R es (CH₂)_bO(CH₂)_c; donde b y c son ambos 2; R* es un alquilo C₂.

I

II

III

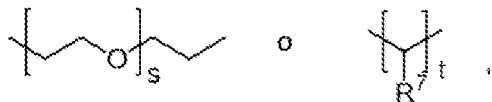
IV

30 Los poliortoésteres que tienen un mayor porcentaje en peso de las unidades "que contienen α-hidroxiácido" tendrán una mayor velocidad de bioerodabilidad. En una variación, los poliortoésteres son aquellos en que el porcentaje en moles de las unidades "que contienen α-hidroxiácido" es al menos 0,01 por ciento en moles, en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 por ciento en moles, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 30 por ciento en moles, por ejemplo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25 por ciento en moles, especialmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 por ciento en moles. El porcentaje en moles de las unidades "que contienen α-hidroxiácido" apropiadas para lograr la composición deseada variará de formulación a formulación.

35

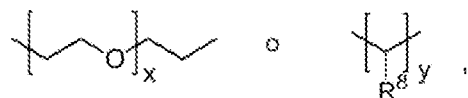
En otra realización, el poliortoéster es uno donde n es un número entero de 5 a 1.000; el poliortoéster tiene un peso molecular de 1.000 a 20.000, o de 1.000 a 10.000, o de 1.000 a 8.000; R⁵ es hidrógeno o metilo;

R⁶ es:



- 5 donde s es un número entero de 0 a 10, especialmente 1 a 4; t es un número entero de 2 a 30, especialmente de 2 a 10; y R⁷ es hidrógeno o metilo;

R³ es:



- 10 Donde x es un número entero de 0 a 10, especialmente 1 a 4; y es un número entero de 2 a 30, o 2 a 10; y R⁸ es hidrógeno o metilo;

R⁴ se selecciona del residuo de un diol alifático de 2 a 20 átomos de carbono, o 2 a 10 átomos de carbono, interrumpidos por uno o dos grupos amida, imida, urea o uretano;

La proporción de unidades en que A es R¹ es aproximadamente 0-50 % en moles, o 0,01-50 % en moles, o 0,05-30 % en moles, o 0,1-25 % en moles;

- 15 La proporción de unidades en que A es R² es menor que 20 %, o menor que 10 %, especialmente menor que 5 %, y
La proporción de unidades en que A es R⁴ es menor que 20 %, menor que 10 % o menor que 5 %.

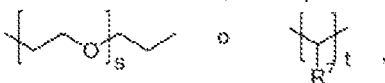
El poliortoéster se describe mediante la fórmula III.

Los polímeros de poliortoéster se preparan, por ejemplo, mediante reacción de un dicetenoacetal según una de las siguientes fórmulas:

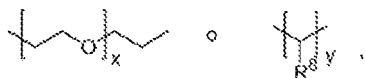
- 20 donde L es hidrógeno o un alquilo C₁₋₃, y R es como se define
anteriormente, con al menos un diol según las fórmulas, HO-R¹-OH, HO-R²-OH, HO-R³-OH o HO-R⁴-OH (donde R¹,
R², R³ y R⁴ son como se describen anteriormente). En presencia de agua, las subunidades que contienen α-
hidroxiácido se hidrolizan fácilmente a temperatura corporal y a pH fisiológico para producir los hidroxiácidos
25 correspondientes, que pueden entonces actuar como catalizadores para controlar la velocidad de hidrólisis del
poliortoéster sin la adición de ácido exógeno. Por tanto, los poliortoésteres que tienen un mayor porcentaje en moles
de subunidades que contienen α-hidroxiácidos poseen un mayor grado de bioerodabilidad.

- Los poliortoésteres preferidos son aquellos en que el porcentaje en moles de subunidades que contienen α-
hidroxiácidos es al menos aproximadamente 0,01 por ciento en moles, aunque en ciertos ejemplos, pueden emplearse
30 poliortoésteres que no tienen subunidades que contienen α-hidroxiácidos. Los porcentajes ejemplares de subunidades
que contienen α-hidroxiácidos en el polímero (p. ej., subunidades derivadas de glicolida) son de aproximadamente 0
a aproximadamente 50 por ciento en moles, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 por ciento en moles,
o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 30 por ciento en moles, o de aproximadamente 0,1 a
aproximadamente 25 por ciento en moles. Como una ilustración, el porcentaje de subunidades que contienen α-
hidroxiácido puede ser 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 24, 26, 27,
35 28, 29 o 30 por ciento en moles, incluyendo cualquiera y todos los intervalos que hay con ellos, formados mediante
combinación de cualquier número en porcentaje en moles menor con cualquier número en porcentaje en moles mayor.

En una realización, un poliortoéster preferido es uno en que R⁵ es hidrógeno o metilo; R⁶ es



- 1, 2, 3 o 4; t es un número entero de 2 a 30, seleccionado particularmente de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10; R⁷ es hidrógeno

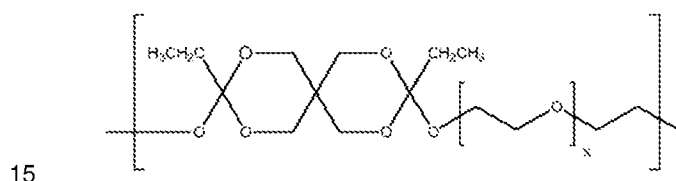


- 40 o metilo; y R³ es donde x es un número entero de 0 a 10, p. ej., seleccionado

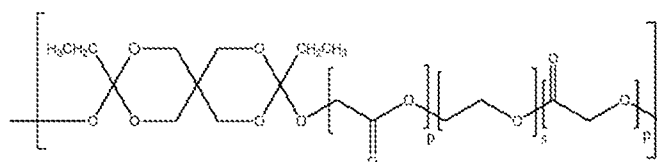
preferiblemente de 1, 2, 3 o 4; y es un número entero de 2 a 30, seleccionado particularmente de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10; R^8 es hidrógeno o metilo; R^4 se selecciona de un residuo de un diol alifático que tiene de 2-20 átomos de carbono (p. ej., seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20 átomos de carbono), que tiene preferiblemente de 2 a 10 átomos de carbono, interrumpido por uno o dos grupos amida, imida, urea o uretano.

- 5 Preferiblemente, la proporción de subunidades en el poliortoéster en que A es R^1 es de aproximadamente 0-50 por ciento en moles, o de 0,01-50 por ciento en moles, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 30 por ciento en moles, o de aproximadamente 0,1 a 25 por ciento en moles. Los porcentajes en moles ilustrativos y preferidos incluyen 0, 5, 10, 15, 25 y 25 por ciento en moles de porcentaje de subunidades en el poliortoéster en que A es R^1 . En una realización preferida, el porcentaje en moles es aproximadamente 20. En aún otra realización preferida, dependiendo
- 10 de la selección del disolvente aprótico y el agente activo, la proporción de subunidades en que A es R^2 es menor que 20 por ciento, preferiblemente menor que aproximadamente 10 por ciento, y más preferiblemente menor que aproximadamente 5 por ciento, y la proporción de subunidades en que A es R^4 es menor que 20 por ciento, preferiblemente menor que aproximadamente 10 por ciento y más preferiblemente menor que 5 por ciento.

Un poliortoéster ejemplar comprende subunidades seleccionadas de



y



donde

x es un número entero de 1-4 (p. ej., puede seleccionarse de 1, 2, 3 y 4)

- 20 la cantidad total de p es un número entero de 1-20 (p. ej., puede seleccionarse de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20),

s es un número entero de 1-4 (p. ej., puede seleccionarse de 1, 2, 3 y 4),

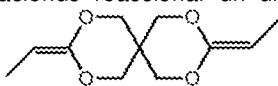
- 25 el porcentaje en moles de subunidades que contienen α -hidroxiácido en el poliortoéster es de aproximadamente 0 a aproximadamente 25 por ciento en moles, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25 por ciento en moles, y el poliortoéster tiene un peso molecular en un intervalo de aproximadamente 1.000 Da a 10.000 Da.

Por ejemplo, en una realización, el poliortoéster comprende residuos alternos de 3,9-dietil-3,9-2,4,8,10-tetraoxaespíro[5.5]undecan-3,9-diilo:



- 30 Y un residuo diolato de trietilenglicol o de diglicolida de trietilenglicol preparado haciendo reaccionar trietilenglicol con de 0,5 a 10 equivalentes molares de glicolida a aproximadamente 100-200 °C durante aproximadamente 12 horas a 48 horas. Normalmente, el porcentaje en moles de subunidades que contienen glicolida en el poliortoéster es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25 por ciento en moles, y el poliortoéster tiene un peso molecular de aproximadamente 1.000 Da a 10.000 Da.

Los poliortoésteres tales como los descritos anteriormente se preparan haciendo reaccionar un dicetenoacetal

- 35 ilustrativo, 3,9-di(etiliden)-2,4,8,10-tetraoxaespíro[5.5]undecano (DETOSU), , con uno o más dioles como se describe anteriormente, p. ej., trietilenglicol (TEG) y diglicolida de trietilenglicol (TEGdiGL). Por ejemplo, los dioles de poliortoésteres tales como diglicolida de trietilenglicol o monoglicolida de trietileno, o similares, se preparan como se describe en la patente de EE.UU. núm. 5.968.543, p. ej., haciendo reaccionar trietilenglicol y

glicolida en condiciones anhidras para formar el producto deseado. Por ejemplo, un diol de fórmula HO-R¹-OH que comprende un resto poliéster puede prepararse haciendo reaccionar un diol de fórmula HO-R⁶-OH con entre 0,5 y 10 equivalentes molares de un diéster cíclico de un α-hidroxiácido tal como lactida o glicolida, y permitiendo que la reacción continúe a 100-200 °C durante aproximadamente 12 horas a aproximadamente 48 horas. Los disolventes adecuados para la reacción incluyen disolventes orgánicos tales como dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetonitrilo, pirrolidona, tetrahidrofurano y éter metilbutilico. Aunque el producto diol se denomina generalmente en la presente memoria como una entidad discreta y simplificada, p. ej., diglicolida de TEG (y productos tales como diglicolida de TEG), se entenderá por los expertos en la técnica que debido a la naturaleza reactiva de los reactivos, p. ej., la apertura del anillo de la glicolida, el diol es en realidad una mezcla compleja que resulta de la reacción, de manera que el término, diglicolida de TEG, se refiere generalmente a la naturaleza media o total del producto. En una realización preferida, el poliortoéster se prepara haciendo reaccionar DETOSU, trietilenglicol, y diglicolida de trietilenglicol en las siguientes relaciones molares: 90:80:20. Por tanto, en una realización particular, el poliortoéster comprende aproximadamente 20 por ciento en moles de R¹, donde R¹ es diglicolida de trietilenglicol, y 80 por ciento en moles de R³, donde R³ es trietilenglicol.

Son bien conocidos en la técnica métodos adicionales de fabricación de poliortoésteres.

Los disolventes para el uso en las composiciones y sistemas de administración son disolventes apróticos, y pueden ser miscibles en agua, parcialmente miscibles en agua, o pobremente miscibles en agua, dependiendo del perfil de liberación deseado para un agente activo dado y la solubilidad del agente activo en el polímero de poliortoéster y la combinación de polímero/disolvente. También se desea que el disolvente sea no tóxico. En una realización el disolvente se selecciona de manera que deje rápidamente la composición después de entrar en contacto con un entorno acuoso, p. ej., fluidos corporales. En otra realización, el disolvente se selecciona de manera que, al menos, algo del disolvente permanezca en la composición después de entrar en contacto con fluidos corporales.

En algunas realizaciones una composición está comprendida por un fármaco disuelto en una combinación de polímero/disolvente hidrófilo (miscible en agua), y el fármaco puede estar encapsulado o atrapado en la matriz polimérica mientras el disolvente hidrófilo se disuelve o disipa de la composición y dentro del fluido corporal. En otras realizaciones, una composición está comprendida por un disolvente lipófilo (pobremente miscible en agua), y la disolución o difusión del disolvente lipófilo en el fluido del tejido acuoso circundante será relativamente lenta con un aumento resultante más lento en la viscosidad de la composición administrada. Sin embargo, un disolvente lipófilo, por su propia naturaleza, puede ralentizar la liberación de agente activo incorporado en la composición hasta que el disolvente se haya disipado, dejando al polímero en el sitio de administración con el agente activo atrapado. Al ajustar el carácter de hidrofiliidad/lipofiliidad del polímero y/o el disolvente, la liberación del agente activo puede controlarse para proporcionar una explosión inicial baja y liberación sostenida de los agentes tanto hidrófilos como lipófilos. Además, la solubilidad de un agente activo hidrófilo o lipófilo puede controlarse para proporcionar disoluciones o dispersiones del agente activo en las composiciones líquidas de polímero/disolvente.

Los disolventes orgánicos biocompatibles hidrófilos (miscibles con agua) adecuados que pueden usarse tienen, en una realización, solubilidad en agua mayor del 10 % en peso del disolvente en agua. Ejemplos de disolventes orgánicos biocompatibles hidrófilos incluyen amidas tales como N-metil-2-pirrolidona (NMP), 2-pirrolidona, N-etil-2-pirrolidona, N-ciclohexil-2-pirrolidona, dimetilacetamida y dimetilformamida; ésteres de ácidos monobásicos tales como lactato de metilo, lactato de etilo, y acetato de metilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y decilmetsulfóxido; lactonas tales como ε-caprolactona y butirólactona; cetonas tales como acetona y metiletilcetona; y éteres tales como dimetilisobutirato y tetrahidrofurano.

Disolventes orgánicos biocompatibles lipófilos adecuados que pueden usarse en las composiciones y sistemas de administración descritas en la presente memoria tienen, en una realización, una solubilidad en agua menor de 10 % en peso del disolvente en agua. Ejemplos de disolventes orgánicos biocompatibles lipófilos incluyen ésteres de ácidos mono-, di- y tricarbónicos tales como acetato de etilo, oleato de etilo y miristato de isopropilo; y ésteres de ácidos aromáticos tales como benzoato de bencilo.

Pueden usarse combinaciones de diferentes disolventes hidrófilos para obtener mayores o menores niveles de solubilidad del polímero líquido y el agente bioactivo en la disolución resultante. También puede usarse una combinación de disolventes orgánicos para controlar la velocidad de liberación de un agente activo controlando la velocidad a la que el disolvente se disuelve o disipa cuando la composición de polímero líquido/disolvente/agente activo se pone en el cuerpo. De manera similar, pueden usarse también combinaciones de diferentes disolventes lipófilos para controlar la solubilidad del polímero líquido y el agente activo en el disolvente y la liberación del agente activo en el cuerpo. En otras realizaciones, las combinaciones de disolventes hidrófilos y lipófilos pueden usarse para obtener las características óptimas del disolvente para un sistema de administración. Los ejemplos incluyen una combinación de N-metilpirrolidona y miristato de isopropilo que proporciona un disolvente más hidrófobo que la N-metilpirrolidona sola, y una combinación de N-metilpirrolidona y otro disolvente orgánico más soluble, para proporcionar una combinación de disolvente más hidrófilo que la N-metilpirrolidona sola.

En una realización, el disolvente no es uno o más de los siguientes disolventes: dicaprato de propilenglicol, dicaprilato de propilenglicol, glicofuro, un aceite vegetal no hidrogenado o parcialmente hidrogenado, caprilato de glicerilo, caprato de glicerilo, caprilato/caprato de glicerilo, caprilato/caprato/laurato de glicerilo 10, polietilenglicol-

copolipropilenglicol, éter poli(etilenglicol)monometílico 550, éter poli(etilenglicol)dimetílico 250, triacetato de glicerina o un triglicérido.

El disolvente orgánico se añade normalmente a las composiciones en una cantidad que oscila de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 70 por ciento en peso, respecto al peso total de la composición. El disolvente puede estar presente en la composición en una cantidad que oscila de aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 50 por ciento o de aproximadamente 15 por ciento a aproximadamente 40 por ciento en peso, dependiendo del disolvente particular, el polioritoéster, el agente activo y el perfil de liberación deseado del agente terapéutico. En otras realizaciones, el disolvente puede estar presente en la composición en una cantidad que oscila de aproximadamente 10-60 % en peso, 15-60 % en peso, 15-50 % en peso, 20-60 % en peso, 25-50 % en peso, 30-70 % en peso, 30-60 % en peso, 30-50 % en peso, 35-70 % en peso, 35-60 % en peso, 35-50 % en peso, 10-20 % en peso, 15-25 % en peso, 20-30 % en peso, 15-35 % en peso, 20-35 % en peso o 20-40 % en peso. La concentración del disolvente permite que el nivel del polímero en la composición oscile de aproximadamente 30 por ciento a aproximadamente 90 por ciento en peso, o de aproximadamente 50 por ciento a aproximadamente 80 por ciento en peso respecto a la composición total.

En otras realizaciones, las composiciones comprenden entre aproximadamente 10 por ciento en peso a aproximadamente 70 por ciento en peso de disolvente, respecto al peso combinado del polímero y el disolvente en la composición, o las composiciones pueden comprender entre aproximadamente 20-50 o 15-40 por ciento en peso de disolvente, respecto al peso combinado del polímero y el disolvente en la composición. En otras realizaciones, el disolvente puede estar presente en la composición en una cantidad, respecto a la cantidad combinada de polímero y disolvente en la composición, que oscila de aproximadamente 10-60 % en peso, 15-60 % en peso, 15-50 % en peso, 20-60 % en peso, 25-50 % en peso, 30-70 % en peso, 30-60 % en peso, 30-50 % en peso, 35-70 % en peso, 35-60 % en peso, 10-20 % en peso, 15-25 % en peso, 20-30 % en peso, 15-35 % en peso, 20-35 % en peso o 20-40 % en peso. La concentración del disolvente puede permitir que el nivel del polímero en la composición oscile de aproximadamente 30 por ciento a aproximadamente 90 por ciento en peso, o de aproximadamente 50 por ciento a aproximadamente 80 por ciento en peso respecto al peso del polímero y el disolvente en la composición.

Las concentraciones de polímero/disolvente permiten que las composiciones de polímero líquido/disolvente se inyecten fácilmente con jeringas estándar y agujas de pequeño calibre (p. ej., aproximadamente 18-26 de calibre) a diferencia de las formulaciones de polímero líquido descritas anteriormente, por ejemplo, que en algunas realizaciones, a diferencia de las presentes composiciones, necesitan la adición de un material en partículas para lograr una viscosidad aceptable para la inyección con una jeringa y una aguja. Las composiciones de la invención pueden administrarse al cuerpo de un sujeto humano o animal tal como un perro, gato, caballo, etc.

La velocidad de liberación del agente activo (p. ej., fármaco) puede controlarse mediante la composición del polímero biodegradable y/o mediante la hidrofiliidad o lipofiliidad del disolvente orgánico que se usa. La composición del polímero líquido (es decir, el tipo de monómero usado o la relación de monómeros para copolímeros o terpolímeros, los grupos finales en las cadenas poliméricas, y el peso molecular del polímero) determinarán la hidrofiliidad o lipofiliidad del material de polímero líquido además del tiempo de degradación del depósito de polímero líquido. Se pueden usar más polímeros líquidos hidrófilos (p. ej., polioritoésteres en donde el monómero de diol es hidrófilo, p. ej., trietilenglicol, tetraetilenglicol, o polietilenglicol y similares) y/o más disolventes hidrófilos (p. ej., N-metil-2-pirrolidona) para agentes activos en aplicaciones donde se necesitan velocidades de liberación más rápidas y duraciones de liberación más cortas (p. ej., aproximadamente 1-3 días). Para agentes activos de liberación más lenta y donde se desean duraciones más largas de liberación para administración prolongada (p. ej., aproximadamente 7-90 días), se pueden usar polímeros líquidos más hidrófobos y que se degradan más lentamente (polioritoésteres en donde el monómero diol es hidrófobo, p. ej., 1-6-hexanodiol, 1-10-decanodiol o 1-12-dodecanodiol y similares) y/o disolventes más lipófilos (p. ej., miristato de isopropilo) para esa ventaja. Para velocidades incluso más lentas y duraciones más largas de liberación de un agente activo, el agente activo de por sí puede hacerse más insoluble en agua utilizando agentes activos, por ejemplo, en forma de sales lipófilas, complejos del fármaco y/o ésteres, amidas o éteres de profármaco. Por tanto, pueden usarse diversas formas del fármaco según se necesite. La composición incluye el agente activo en una cantidad eficaz para proporcionar el efecto terapéutico deseado durante el periodo de liberación. El intervalo de concentración del agente activo en la composición variará, por ejemplo, según el agente activo, la formulación y la velocidad de liberación desde el depósito, y puede oscilar, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 30 % en peso. La composición líquida libera una cantidad eficaz del agente bioactivo por difusión o disolución desde la composición mientras se biodegrada en el cuerpo.

Mientras se usa la fórmula singular para describir el polioritoéster y el disolvente en esta solicitud, se entiende que más de un polioritoéster y/o más de un disolvente seleccionado de los grupos descritos anteriormente pueden usarse en el sistema de administración. En algunas realizaciones de los métodos anteriores, las composiciones comprenden además un excipiente, y en una realización preferida el excipiente es uno que no influye en la liberación de disolvente y/o agente activo desde la composición. Las concentraciones del polioritoéster y un excipiente en el vehículo de administración pueden variar. Por ejemplo, la concentración de un excipiente en el vehículo puede estar en el intervalo de 1-99 % en peso, o 5-80 % en peso, o 20-60 % en peso del vehículo. Mientras que la forma singular se usa para describir el polioritoéster y el excipiente en la presente memoria, se entiende que más de un polioritoéster y excipiente pueden usarse en el sistema de administración o composición. También se entiende que aunque no se necesiten, también pueden incorporarse otros agentes inertes farmacéuticamente aceptables tales como agentes colorantes y conservantes en la composición.

Generalmente, los excipientes son materiales farmacéuticamente aceptables y compatibles con poliortoéster. En una realización, el excipiente es un líquido a temperatura ambiente, y es fácilmente miscible con el poliortoéster.

Las composiciones descritas en la presente memoria son fácilmente inyectables o dispensables mediante jeringas, que significa que pueden dispensarse fácilmente desde un tubo convencional del tipo bien conocido para formulaciones tópicas u oftálmicas, desde una jeringa sin aguja, o desde una jeringa con una aguja de calibre 16 o más pequeño (tal como calibre 16-25), e inyectarse de forma subcutánea, intradérmica o intramuscular. Las formulaciones pueden aplicarse usando diversos métodos conocidos en la técnica, que incluyen mediante jeringa, inyectable o dispensador en tubo.

Los ejemplos no limitantes de disolventes apróticos preferidos se describen en la tabla 1.

Tabla 1: Disolventes apróticos ejemplares

Disolvente	Clase	Miscibilidad en agua	Momento dipolar (D)
2-pirrolidona	amidas		3,5
Dimetilformamida		Miscible en agua	3,86
N-metil-2-pirrolidona (NMP)		Miscible en agua	4,09
n-etil-2-pirrolidona		Miscible en agua	4,1
Dimetilacetamida		Miscible en agua	4,60
N-ciclohexil-2-pirrolidona		Pobremamente miscible	
Caprolactama (amida cíclica)			
Acetato de etilo	Ésteres de un ácido carboxílico	Parcialmente miscible (8,3 g/100 ml)	1,84
Benzoato de bencilo		Pobremamente miscible	2,06
Acetato de metilo		Miscible en agua	1,75
Miristato de isopropilo	Ésteres de un ácido graso	Pobremamente miscible	
Oleato de etilo		Pobremamente miscible	
Lactato de metilo	Ésteres de un ácido (ácido monobásico)	Miscible en agua	
Lactato de etilo		Miscible en agua	
Carbonato de propileno (4-metil-1,3-diololan-2-ona)	Ésteres de un alcohol (polihidroxialcohol)	Miscible en agua	4,9
Éter dimetilico	Éteres		1,25
Tetrahidrofurano		Miscible en agua	1,75
metiletilcetona	Cetonas	Miscible en agua (27,5 g/100 ml)	2,76
Acetona		Miscible en agua	2,77
Butirolactona	Lactonas	Miscible en agua	4,12
Éster-caprolactona		Miscible en agua	3-4
Dimetilsulfóxido	sulfóxidos	Miscible en agua	3,9
Decilmetilsulfóxido			3,96

En una realización, el disolvente aprótico es un disolvente con un momento dipolar de más de aproximadamente 2 D, o mayor que aproximadamente 2,2 D, o mayor que aproximadamente 2,4 D. En una realización, el disolvente aprótico es un disolvente con un momento dipolar de más de aproximadamente 2 D, o mayor que aproximadamente 2,2 D, o mayor que aproximadamente 2,4 D, y es miscible en agua. En otra realización, el disolvente aprótico es un disolvente con un momento dipolar de aproximadamente 2 D, o mayor que aproximadamente 2,2 D, o mayor que aproximadamente 2,4 D, y es pobremente miscible en agua. En una realización, un disolvente es miscible con agua si forma una disolución homogénea si forma una disolución homogénea con agua en algunas proporciones a temperatura ambiente (20-25 °C). Un disolvente es pobremente miscible si no forma una disolución homogénea con agua (20-25 °C).

La liberación de agentes activos a partir de estas composiciones de poliortoéster y disolvente a menudo demuestra un comportamiento bifásico. Puede haber una liberación en fase temprana de agente activo seguida por una liberación en fase tardía de agente activo. En una realización, la liberación del agente activo en la fase temprana puede controlarse mediante la difusión del fármaco fuera de la composición mientras que la liberación del fármaco en la fase

tardía puede controlarse mediante la biodegradación del polímero. La fase de difusión y la fase de erosión de la liberación del agente activo pueden separarse en el tiempo o solaparse parcialmente o solaparse completamente.

En una realización, el disolvente se selecciona para abandonar rápidamente la composición. En este caso, la liberación de agente activo en puntos temporales tempranos está moderada por la presencia y naturaleza del disolvente en la composición y la liberación del agente activo en puntos temporales tardíos está moderada por la naturaleza del polímero. En otra realización, el disolvente se selecciona para abandonar lentamente la composición. En este caso, la liberación del agente activo de la composición está moderada tanto por la presencia como por la naturaleza del disolvente y la presencia y naturaleza del polímero.

En otra realización, el disolvente puede seleccionarse para proporcionar la cinética de liberación deseada de un agente activo desde la composición. El disolvente puede seleccionarse para proporcionar una mayor liberación inicial del fármaco; por ejemplo, una liberación de fármaco inicial de aproximadamente 25-40 % en las primeras 2-5 horas, y una liberación más lenta a partir de ahí. Alternativamente, el disolvente puede seleccionarse para proporcionar un perfil de liberación cinética de más de orden cero (lineal); por ejemplo, una liberación de 10 % del fármaco en el periodo de 1-3 horas, y una lenta liberación de orden cero continua a partir de ahí hasta que el sistema se queda sin fármaco.

Se ha encontrado que el efecto del disolvente en la velocidad de liberación de un agente activo desde la composición y la viscosidad de la composición son generalmente independientes. La viscosidad de la composición puede ajustarse mediante la adición de más disolvente para reducir la viscosidad y menos disolvente para aumentar la viscosidad. La viscosidad de la composición puede modificarse además por la selección del disolvente. Sin embargo, dependiendo de la naturaleza del disolvente, estos cambios a menudo tienen un impacto mínimo en la velocidad de liberación de un agente activo. También se ha reconocido que las composiciones y sistemas de administración proporcionadas en la presente memoria poseen sorprendentemente una mayor estabilidad con el tiempo con respecto al componente poliortéster, es decir, la capacidad de degradación del mismo, cuando se compara con composiciones y sistemas de administración que comprenden un disolvente prótico tal como polietilenglicol, de manera que los perfiles de liberación del agente activo se mantienen bien con el tiempo.

Un "agente activo" o "ingrediente activo" se refiere a cualquier compuesto o mezcla de compuestos que produce un resultado beneficioso o útil. Los agentes activos son distinguibles de componentes tales como vehículos, transportes, diluyentes, lubricantes, aglutinantes y otros auxiliares de formulación, y componentes encapsulantes o protectores de otra forma. Ejemplos de agentes activos son agentes farmacéuticos, agrícolas o cosméticos. Los agentes farmacéuticamente adecuados incluyen agentes farmacéuticamente activos que actúan local o sistémicamente que pueden administrarse a un sujeto mediante aplicación tópica o intralesional (que incluye, por ejemplo, aplicar a piel erosionada, laceraciones, heridas por punción, etc., además de en incisiones quirúrgicas) o mediante inyección, tal como inyección subcutánea, intradérmica, intramuscular, intraocular o intraarticular. Los agentes farmacéuticos adecuados incluyen polisacáridos, ADN y otros polinucleótidos, oligonucleótidos antisentido, antígenos, anticuerpos, vacunas, vitaminas, enzimas, proteínas, sustancias que existen de manera natural o diseñadas, y similares, compuestos antiinfecciosos (que incluyen antibióticos, antivirales, fungicidas, escabicidas o pediculicidas), antisépticos (p. ej., cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, gluconato de clorhexidina, acetato de mafenida, cloruro de metilbencetonio, nitrofurazona, nitromersol y similares), esteroides (p. ej., estrógenos, progestinas, andrógenos, adrenocorticoides y similares), opiáceos (p. ej., buprenorfina, butorfanol, dezocina, meptazinol, nalbufina, oximorfona y pentazocina), polipéptidos terapéuticos (p. ej., insulina, eritropoyetina, proteínas morfogénicas tales como proteína morfogénica ósea, y similares), analgésicos y agentes antiinflamatorios (p. ej., aspirina, ibuprofeno, naproxeno, cetorolac, inhibidores de COX-1, inhibidores de COX-2 y similares), agentes antipsicóticos (por ejemplo, fenotiazinas que incluyen clorpromazina, trifluromazina, mesoridazina, piperacetazina y tioridazina; tioxantenos que incluyen clorprotixeno y similares), agentes antiangiogénicos (p. ej., combresiatina, contortrostatina, anti-VEGF y similares), agentes ansiolíticos (por ejemplo, benzodiacepinas que incluyen diazepam, alprazolam, clonazepam, oxazepam; y barbituratos), antidepresivos (que incluyen antidepresivos tricíclicos e inhibidores de monoamina oxidasa que incluyen imipramina, amitriptilina, doxepina, nortriptilina, amoxapina, tranilcipromina, fenelzina y similares), estimulantes (por ejemplo, metilfenidato, doxapram, nicetamida y similares), narcóticos (por ejemplo, buprenorfina, morfina, meperidina, codeína y similares), analgésicos-antipiréticos y agentes antiinflamatorios (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, naproxeno y similares), anestésicos locales (p. ej., los anestésicos locales tipo amida o anilida tales como bupivacaína, levobupivacaína, dibucaína, mepivacaína, procaína, lidocaína, tetracaína, ropivacaína y similares), agentes del control de la fertilidad, agentes quimioterapéuticos y antineoplásicos (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, tioguanina, carmustina, lomustina, melfalano, clorambucilo, estreptozocina, metotrexato, vincristina, bleomicina, vinblastina, vindesina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, tamoxifeno y similares), agentes cardiovasculares y antihipertensivos (por ejemplo, procainamida, nitrito de amilo, nitroglicerina, propranolol, metoprolol, prazosina, fentolamina, trimetafano, captoprilo, enalapril y similares), fármacos para la terapia de trastornos pulmonares, agentes antiepilépticos (por ejemplo, fenitoína, etotoína y similares), antihidróticos, agentes queratoplásticos, agentes de pigmentación o emolientes, agentes antieméticos (tales como ondansetrón, granisetron, tropisetron, metoclopramida, domperidona, escopolamina y similares). La composición de la presente solicitud puede aplicarse también a otros agentes activos de actuación local, tales como astringentes, antitranspirantes, irritantes, rubefacientes, vesicantes, agentes esclerosantes, agentes cáusticos, agentes escaróticos, agentes queratolíticos, protectores solares y una variedad de agentes dermatológicos que incluyen agentes hipopigmentantes y antipruríticos. El término "agentes activos" incluye además biocidas tales como fungicidas, pesticidas y herbicidas, promotores o inhibidores del crecimiento de plantas, conservantes, desinfectantes, purificadores del aire y nutrientes. Se incluyen

profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los agentes activos dentro del alcance de la presente solicitud.

En una realización, el agente activo es un agente antiemético. Los agentes antieméticos ejemplares incluyen antagonistas de 5-HT₃, antagonistas de dopamina, agentes anticolinérgicos, agonistas del receptor de GABA_B, antagonistas del receptor de NK₁ y agonistas de los receptores alfa₂ y/o alfa₃ de GABA_A. En una realización el agente activo es un antagonista de 5-HT₃ seleccionado de un grupo que consiste en ondansetrón, granisetron y tropisetron.

En otra realización, el agente activo es un anestésico, p. ej., un anestésico de aminoamida, donde la composición se diseña para comprender un disolvente aprótico en una cantidad eficaz para proporcionar una velocidad de liberación de anestésico eficaz para reducir o prevenir el dolor. Los anestésicos representativos incluyen bupivacaína, levobupivacaína, dibucaína, mepivacaína, procaína, lidocaína, tetracaína y ropivacaína. En una realización particular, el anestésico es ropivacaína o bupivacaína.

En aún una realización adicional, el agente activo es un opiáceo tal como buprenorfina.

El agente o agentes activos pueden disolverse o dispersarse en la composición que comprende un polioctoéster y un disolvente biocompatible. La concentración del agente activo en la composición puede variar de aproximadamente 1 % en peso a 20 % en peso, 1 % en peso a 10 % en peso, 10 % en peso a 20 % en peso, 2 % en peso a 5 % en peso, 10 % en peso a 15 %, o 15 % en peso a 20 % en peso y puede ser 1 % en peso, 1,1 % en peso, 1,2 % en peso, 1,3 % en peso, 1,4 % en peso, 1,5 % en peso, 1,6 % en peso, 1,7 % en peso, 1,8 % en peso, 1,9 % en peso, 2 % en peso, 2,1 % en peso, 2,2 % en peso, 2,3 % en peso, 2,4 % en peso, 2,5 % en peso, 2,6 % en peso, 2,7 % en peso, 2,8 % en peso, 2,9 % en peso, 3 % en peso, 3,1 % en peso, 3,2 % en peso, 3,3 % en peso, 3,4 % en peso, 3,5 % en peso, 3,6 % en peso, 3,7 % en peso, 3,8 % en peso, 3,9 % en peso, 4 % en peso, 4,1 % en peso, 4,2 % en peso, 4,3 % en peso, 4,4 % en peso, 4,5 % en peso, 4,6 % en peso, 4,7 % en peso, 4,8 % en peso, 4,9 % en peso, 5 % en peso, 5,1 % en peso, 5,2 % en peso, 5,3 % en peso, 5,4 % en peso, 5,5 % en peso, 5,6 % en peso, 5,7 % en peso, 5,8 % en peso, 5,9 % en peso, 6 % en peso, 6,1 % en peso, 6,2 % en peso, 6,3 % en peso, 6,4 % en peso, 6,5 % en peso, 6,6 % en peso, 6,7 % en peso, 6,8 % en peso, 6,9 % en peso, 7 % en peso, 7,1 % en peso, 7,2 % en peso, 7,3 % en peso, 7,4 % en peso, 7,5 % en peso, 7,6 % en peso, 7,7 % en peso, 7,8 % en peso, 7,9 % en peso, 8 % en peso, 8,1 % en peso, 8,2 % en peso, 8,3 % en peso, 8,4 % en peso, 8,5 % en peso, 8,6 % en peso, 8,7 % en peso, 8,8 % en peso, 8,9 % en peso, 9 % en peso, 9,1 % en peso, 9,2 % en peso, 9,3 % en peso, 9,4 % en peso, 9,5 % en peso, 9,6 % en peso, 9,7 % en peso, 9,8 % en peso, 9,9 % en peso, 10 % en peso, 11 % en peso, 11,1 % en peso, 11,2 % en peso, 11,3 % en peso, 11,4 % en peso, 11,5 % en peso, 11,6 % en peso, 11,7 % en peso, 11,8 % en peso, 11,9 % en peso, 12 % en peso, 12,1 % en peso, 12,2 % en peso, 12,3 % en peso, 12,4 % en peso, 12,5 % en peso, 12,6 % en peso, 12,7 % en peso, 12,8 % en peso, 12,9 % en peso, 13 % en peso, 13,1 % en peso, 13,2 % en peso, 13,3 % en peso, 13,4 % en peso, 13,5 % en peso, 13,6 % en peso, 13,7 % en peso, 13,8 % en peso, 13,9 % en peso, 14 % en peso, 14,1 % en peso, 14,2 % en peso, 14,3 % en peso, 14,4 % en peso, 14,5 % en peso, 14,6 % en peso, 14,7 % en peso, 14,8 % en peso, 14,9 % en peso, 15 % en peso, 15,1 % en peso, 15,2 % en peso, 15,3 % en peso, 15,4 % en peso, 15,5 % en peso, 15,6 % en peso, 15,7 % en peso, 15,8 % en peso, 15,9 % en peso, 16 % en peso, 16,1 % en peso, 16,2 % en peso, 16,3 % en peso, 16,4 % en peso, 16,5 % en peso, 16,6 % en peso, 16,7 % en peso, 16,8 % en peso, 16,9 % en peso, 17 % en peso, 17,1 % en peso, 17,2 % en peso, 17,3 % en peso, 17,4 % en peso, 17,5 % en peso, 17,6 % en peso, 17,7 % en peso, 17,8 % en peso, 17,9 % en peso, 18 % en peso, 18,1 % en peso, 18,2 % en peso, 18,3 % en peso, 18,4 % en peso, 18,5 % en peso, 18,6 % en peso, 18,7 % en peso, 18,8 % en peso, 18,9 % en peso, 19 % en peso, 19,1 % en peso, 19,2 % en peso, 19,3 % en peso, 19,4 % en peso, 19,5 % en peso, 19,6 % en peso, 19,7 % en peso, 19,8 % en peso, 19,9 % en peso, 20 % en peso.

Las composiciones pueden comprender un segundo agente activo. En una realización, un primer y segundo agente antiemético está incluido en la composición. En una variación, el segundo agente antiemético se selecciona del grupo que consiste en agonistas del adrenoreceptor alfa-2, un antagonista de dopamina, un agente anticolinérgico, un agonista del receptor de GABA_B, un antagonista del receptor de NK₁, y un agonista del receptor de alfa₂ y/o alfa₃ GABA_A. En otra variación, los agonistas del adrenoreceptor alfa-2 se seleccionan del grupo que consiste en clonidina, apraclonidina, para-aminoclonidina, brimonidina, nafazolina, oximetazolina, terahidrozoлина, tramazolina, detomidina, medetomidina, dexmedetomidina, B-HT 920, B-HIT 933, xilazina, rilmenidina, guanabenz, guanfacina, labetalol, fenilefrina, mefentermina, metaraminol, metoxamina y xilazina.

En otro aspecto, las composiciones y sistemas descritos en la presente memoria son para el tratamiento de un sujeto, y la composición o sistema se administra por medio de inyección a un sujeto que lo necesita.

En una realización, las composiciones son para el uso en un método para el tratamiento de emesis inducida por un agente quimioterapéutico, mediante náusea y vómito inducidos por radiación, y/o mediante náusea inducida y vómito posoperatorios en un paciente. El tratamiento incluye administrar al paciente una composición que comprende un antiemético, tal como un antagonista de 5-HT₃, donde la composición se diseña para incluir un disolvente aprótico que proporciona una velocidad de liberación para la terapia antiemética eficaz.

En otra realización, las composiciones son para el uso en un método para proporcionar anestesia local a un paciente que lo necesita. El tratamiento incluye administrar a un paciente una composición que comprende un anestésico, p. ej., un anestésico de aminoamida tal como ropivacaína o bupivacaína, donde la composición se diseña para comprender un disolvente aprótico en una cantidad eficaz para proporcionar una velocidad de liberación de anestésico

eficaz para reducir o prevenir el dolor. La administración local puede ser, p. ej., en un nervio, en el espacio epidural, intratecal o directamente a un sitio o herida quirúrgica.

Una realización adicional también proporciona un método para proporcionar una anestesia regional a un sujeto administrando una composición que comprende un anestésico, p. ej., un anestésico de aminoamida tal como ropivacaína o bupivacaína, en una región de tejido cerca de un nervio para proporcionar un bloqueo del nervio local o regional. Las dosificaciones pueden administrarse o como un bloqueo del nervio (que incluye actuar como un bloqueo motor), o como un bloqueo sensorial.

En otra realización más, las composiciones y sistemas de administración proporcionados en la presente memoria son para reducir o tratar el dolor agudo o crónico. El tratamiento incluye administrar a un paciente una composición que comprende un opiáceo, tal como buprenorfina u otro opiáceo, donde la composición se diseña para comprender un disolvente aprótico en una cantidad eficaz para proporcionar una velocidad de liberación del opiáceo eficaz para reducir o prevenir el dolor.

Más generalmente, las composiciones y sistemas se administran a un sujeto (p. ej., paciente) que necesita un tratamiento o prevención de una condición, en una cantidad eficaz de la composición que puede fluir descrita en la presente memoria. Las composiciones proporcionan las ventajas de una aplicación líquida para formar dispositivos médicos o quirúrgicos y/o sistemas de administración para agentes activos (p. ej., fármacos). Las composiciones de polímero líquido/disolvente presentes también permiten el uso de agujas de menor calibre en comparación con otros sistemas poliméricos líquidos hechos sin un disolvente. Los disolventes usados en las presentes composiciones permiten administrar también un agente activo como una disolución en contraste con los sistemas poliméricos líquidos hechos sin disolventes. El uso de polímeros biodegradables líquidos en el presente sistema también permite variar la velocidad de liberación de un agente activo y la degradación de la composición que puede fluir sobre un amplio intervalo en contraste con las composiciones no poliméricas que pueden fluir.

Un estudio *in vivo* se llevó a cabo para evaluar la liberación de un agente activo desde un sistema de administración comprendido por un poliortoéster y un disolvente aprótico, usando DMSO como el disolvente ejemplar. El ejemplo 6 describe el sistema de administración y el protocolo. Las muestras de plasma se tomaron de cada perro en el estudio de 24 horas antes de la administración de un sistema de administración, y después de la administración en los siguientes puntos temporales: 1, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 y 168 horas. El tratamiento se repitió 2 semanas más tarde con un sistema de administración ligeramente diferente, y se tomaron de nuevo muestras de plasma. La concentración en plasma del agente activo en los sistemas de administración, granisetron, como una función del tiempo, en horas, se muestra en la Fig. 5. Ambas formulaciones proporcionaron concentraciones medibles en plasma de granisetron durante al menos 5 días. La formulación con la mayor cantidad (34,3 %) de DMSO dio una mayor $C_{\max}$ de lo que lo hizo la formulación con la menor cantidad (26,5 % en peso) de DMSO.

Se llevaron a cabo estudios *in vivo* adicionales para evaluar adicionalmente la liberación de agentes activos ejemplares adicionales a partir de sistemas de administración comprendidos por un poliortoéster y un disolvente aprótico, usando N-metilpirrolidona y dimetilacetamida como los disolventes ejemplares. Se proporcionan detalles de los estudios en los ejemplos 9 y 12, respectivamente. Considerando el estudio descrito en el ejemplo 9, se administraron las siguientes composiciones: formulación núm. 07-03 comprendida por 75,0 % en peso de poliortoéster, ropivacaína (4,75 % en peso de base libre, 0,25 % en peso de sal de HCl) y 25,0 % en peso de N-metil-2-pirrolidona (NMP); formulación núm. 07-04 comprendida por 56,4 % en peso de poliortoéster, 20,70 % en peso de base libre de ropivacaína, 22,9 % en peso de dimetilacetamida (DMAC); formulación núm. 07-05 comprendida por 45,0 % en peso de poliortoéster, 10,00 % en peso de base libre de ropivacaína, y 45,0 % en peso de N-metil-2-pirrolidona; y formulación núm. 07-06 comprendida por 71,0 % en peso de poliortoéster, ropivacaína (4,50 % en peso de base libre, 0,50 % en peso de sal de HCl), y 24,0 % en peso de N-metil-2-pirrolidona. Se tomaron muestras en plasma de cada perro en el estudio de 24 horas antes de la administración, y después de la administración en los siguientes puntos temporales: 1, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 y 168 horas. La concentración en plasma del agente activo en los sistemas de administración, ropivacaína, como una función del tiempo, en horas, se muestra en la Fig. 6. De manera ventajosa, todas las formulaciones proporcionaron concentraciones en plasma medibles de ropivacaína durante al menos 5 días. Los sistemas de administración administrados contenían de 45-75 % en peso de poliortoéster, de aproximadamente 5-21 % en peso de ropivacaína (que incluye las formas tanto de base libre como sal de ácido), y de aproximadamente 23-45 % en peso de disolvente aprótico. En algunos ejemplos, una pequeña cantidad de una forma salina del agente activo tal como la sal de hidrocloreto, se incluyó en la formulación para ayudar en la disolución. De manera interesante, las formulaciones con el menor porcentaje en peso de ropivacaína, las formulaciones 07-03 (5 % en peso del total) y 07-06 (5 % en peso del total), mostraron mayores valores de $C_{\max}$ de lo que lo hicieron las formulaciones que contenían mayores cantidades de fármaco (10 % en peso y 20 % en peso). Tanto las formulaciones 07-03 como la 07-06 contenían cantidades similares del disolvente aprótico, NMP (25 % en peso y 24 % en peso respectivamente). Este ejemplo demuestra además la utilidad de sistemas de administración como se describen generalmente en la presente memoria, para proporcionar la liberación en la corriente sanguínea de un agente activo durante un extenso periodo de tiempo posterior a la administración.

Un estudio *in vivo* similar se describe en detalle en el ejemplo 12, donde el agente activo comprendido en los sistemas de administración era bupivacaína y el disolvente ejemplar era NMP. Se administraron dos formulaciones diferentes como sigue: 55,0 % en peso de poliortoéster, 15,0 % en peso de bupivacaína, y 30,0 % en peso de N-metil-2-

pirrolidona (NMP) (formulación 02-01); y 42,5 % en peso de poliortoéster, 15,0 % en peso de bupivacaína y 42,5 % en peso de N-metil-2-pirrolidona (formulación 02-02). Ambas formulaciones comprendieron el mismo porcentaje en peso de fármaco, bupivacaína. Un gráfico de la concentración en plasma de la bupivacaína, en ng/mL, en perros, como una función del tiempo, en horas, se proporciona como la Fig. 7. Como pueden verse, ambas formulaciones fueron eficaces para proporcionar concentraciones en plasma medibles de bupivacaína durante al menos 5 días después de la administración. Ambas formulaciones poseían valores de $C_{\max}$ similares, sin embargo, la formulación que contenía una mayor cantidad de NMP (42,5 % en peso) fue eficaz para mantener mayores concentraciones en plasma de fármaco durante el período de tiempo de aproximadamente 4 días a aproximadamente 7 días después de la administración cuando se compara con la formulación que contenía la menor cantidad de NMP (30 % en peso).

También se llevó a cabo un estudio para examinar las farmacodinámicas de las formulaciones anestésicas locales administradas *in vivo*. Por tanto, en una realización adicional, las formulaciones como se proporcionan en la presente memoria son útiles para reducir el dolor, p. ej., para reducir el dolor posquirúrgico de la incisión en un paciente. Volviendo al estudio realizado, como se describe en el ejemplo 13, se evaluaron dos formulaciones de poliortoéster-disolvente aprótico-anestésico para su capacidad para reducir el dolor posquirúrgico de la incisión en un sistema modelo, es decir, un modelo porcino. Las formulaciones administradas localmente comprendían (i) 30,0 % en peso de NMP, 55,0 % en peso de poliortoéster de fórmula III, y 15 % en peso de bupivacaína; y (ii) 24,0 % en peso de NMP, 72,0 % en peso de poliortoéster y 5,00 % en peso de ropivacaína. La administración fue o por instilación directa o por inyección en el tejido alrededor de la herida. La actividad del anestésico se evaluó mediante la valoración de la reducción del dolor posoperatorio. La instilación directa de ambas formulaciones dio por resultado generalmente un mayor grado de reducción del dolor en comparación con las formulaciones inyectadas, con eficacia indicada hasta al menos seis días después de la administración. Aunque las muestras instiladas fueron eficaces en la reducción/eliminación del dolor poco después de la administración, p. ej., en el punto temporal de 1 hora, las muestras inyectadas fueron en general más eficaces en la reducción del dolor a aproximadamente 3-5 horas después de la administración. Todas las formulaciones, independientemente del modo de administración, y para ambos anestésicos, fueron eficaces para reducir el dolor durante hasta al menos 6 días después de la administración, y más. Por tanto, las composiciones tales como las proporcionadas en la presente memoria, son eficaces para proporcionar un amplio alivio al dolor, entre otros usos.

III.

IV. Ejemplos

Los siguientes ejemplos son de naturaleza ilustrativa y no pretenden de ninguna manera ser limitantes. El granisetron y la buprenorfina no son parte de la invención.

Ejemplo 1

Sistemas de administración que comprenden un disolvente aprótico

Las composiciones, de 2 a 5 gramos de cada una, de un poliortoéster de fórmula III con trietilenglicol y R^1 en una relación 2:1, base de granisetron y cantidades variables de DMSO o DMAC se prepararon disolviendo la cantidad apropiada de base de granisetron en cada disolvente a aproximadamente 80 °C.

Las disoluciones de fármaco se mezclaron entonces con la cantidad apropiada de polímero a una temperatura elevada, hasta que fueron homogéneas, para formar composiciones con 20 % (DMAC solo), 30 %, 40 % y 50 % de disolvente y 2 % de base de granisetron. La liberación de disolvente desde cada composición se determinó colocando una pequeña cantidad de cada formulación de polímero (aproximadamente 50 mg) en 15-20 mL de solución salina tamponada con fosfato en viales de centelleo en vidrio. Las muestras se incubaron entonces a 37 °C sin agitación. A intervalos de 24 horas los viales se invirtieron varias veces y se eliminaron alícuotas de la disolución tampón y se analizaron para cada disolvente mediante cromatografía gaseosa. Los resultados se muestran en las Figs. 1A-1B y en las tablas posteriores.

Tabla 1-1 Liberación *in vitro* de DMSO

Tiempo (horas)	Porcentaje de disolvente liberado para composiciones con la cantidad indicada de DMSO		
	30 % de DMSO	40 % de DMSO	50 % de DMSO
0	0 %	0 %	0 %
24	30,1 %	43,5 %	58,5 %
48	40,9 %	57,0 %	71,7 %
72	73,1 %	70,0 %	83,7 %
96	87,0 %	87,1 %	93,0 %
168	90,4 %	94,9 %	94,3 %

Tabla 1-2 Liberación *in vitro* de DMAC

	Porcentaje de disolvente liberado para composiciones con la cantidad indicada de DMAC			
Tiempo (horas)	20 % de DMAC	30 % de DMAC	40 % de DMAC	50 % de DMAC
0	0 %	0 %	0 %	0 %
24	78,9 %	92,1 %	90,0 %	112,4 %
48	82,1 %	105,6 %	88,1 %	101,0 %
72	98,8 %	100,3 %	97,1 %	98,7 %
96	97,3 %	97,7 %	95,7 %	96,3 %
168	107,3 %	109,2 %	107,0 %	107,0 %

Ejemplo 2

5 Medida de la viscosidad

Las composiciones, 2 a 5 gramos de cada una, de un poliortoéster (POE) de fórmula III, base de granisetron y cantidades variables de dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidona se prepararon disolviendo la cantidad apropiada de base de granisetron en cada disolvente a aproximadamente 80 °C. Las disoluciones de fármaco se mezclaron entonces con la cantidad apropiada de polímero a una temperatura elevada, hasta que fueron homogéneas, para formar composiciones con 10 %, 20 % y 30 % de disolvente y 2 % de base de granisetron. La viscosidad de las composiciones se midió usando un viscosímetro de cono y placa Brookfield. Las medidas de viscosidad se realizan a 37 °C.

Tabla 2-1: Viscosidad de composiciones

	Viscosidad en DMSO (cP)	Viscosidad en NMP (cP)
90 % de POE / 10 % de disolvente	199.630	117.663
80 % de POE / 20 % de disolvente	14.162	9966
70 % de POE / 30 % de disolvente	2608	1633

Ejemplo 3

15 Liberación de fármaco modulado mediante selección de disolvente aprótico

Las composiciones, 2 a 5 gramos de cada una, de un poliortoéster de fórmula III, granisetron, y cantidades variables de DMSO o DMAC se prepararon disolviendo la cantidad apropiada de base de granisetron en cada disolvente a aproximadamente 80 °C. Las disoluciones de fármaco se mezclaron con la cantidad apropiada de polímero a una temperatura elevada, hasta que fueron homogéneas, para formar composiciones con 20 % (DMAC solo), 30 %, 40 % y 50 % de disolvente y 2 % de base de granisetron. La liberación de disolvente desde cada composición se determinó colocando una pequeña cantidad de cada formulación de polímero (aproximadamente 50 mg) en 15-20 mL de solución salina tamponada con fosfato en viales de centelleo de vidrio. Las muestras se incubaron entonces a 37 °C sin agitación. A intervalos de 24 horas los viales se invirtieron varias veces y se eliminaron alícuotas de la disolución tampón y se analizaron para granisetron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento. Los resultados se muestran en las Figs. 2A-2B y en las tablas posteriores.

Tabla 3-1 Liberación *in vitro* de granisetron desde la composición con DMSO

	Liberación de granisetron (%)		
Tiempo (h)	30 % de DMSO	40 % de DMSO	50 % de DMSO
0	0 %	0 %	0 %
24	28,2 %	44,8 %	62,0 %
48	36,9 %	52,9 %	71,3 %
72	66,2 %	64,2 %	84,0 %
96	73,9 %	71,2 %	93,1 %
168	96,1 %	100,7 %	101,5 %

Tabla 3-2: Liberación *in vitro* de granisetron desde la composición con DMAC

	Liberación de granisetron (%)			
Tiempo (h)	20 % de DMAC	30 % de DMAC	40 % de DMAC	50 % de DMAC
0	0 %	0 %	0 %	0 %
24	30,9 %	41,0 %	40,4 %	71,3 %
48	47,3 %	100,0 %	51,1 %	80,8 %
72	98,4 %	103,6 %	81,2 %	94,8 %
96	110,2 %	115,0 %	90,5 %	104,9 %
168	106,9 %	106,5 %	101,4 %	103,9 %

Ejemplo 4

Sistemas de administración que comprende un disolvente de éter aprótico

- 5 Las composiciones de un polioctoéster de fórmula III, base de granisetron y dos concentraciones de dimetilisorbida se prepararon disolviendo primero la cantidad apropiada de base de granisetron en dimetilisorbida a temperatura elevada. La disolución de fármaco se mezcló entonces con la cantidad apropiada de polímero a una temperatura elevada, hasta que fue homogénea, para formar composiciones con 19,6 % y 9,8 % de dimetilisorbida y 2 % de base de granisetron. La liberación de fármaco desde cada composición se determinó colocando una pequeña cantidad
- 10 de cada formulación de polímero (aproximadamente 50 mg) en 15-20 mL de solución salina tamponada con fosfato en viales de centelleo de vidrio. Las muestras se incubaron después a 37 °C sin agitación. A intervalos de 24 horas los viales se invirtieron varias veces y se eliminaron alícuotas de la disolución tampón y se analizaron para granisetron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento. Los resultados se muestran en la Fig. 4 y en la tabla 4-1 posterior.

Tabla 4-1: Liberación *in vitro* de granisetron

Tiempo (h)	19,6 % de dimetilisorbida	9,8 % de dimetilisorbida
2	4 %	4 %
4	7 %	6 %
6	10 %	9 %
24	27 %	27 %
48	36 %	37 %
72	60 %	45 %
96	84 %	73 %
168	88 %	110 %
192	88 %	110 %
216	88 %	111 %
240	89 %	111 %
264	89 %	111 %

Ejemplo 5

Sistemas de administración que comprenden un disolvente aprótico

- 20 Se preparan las composiciones comprendidas por un polioctoéster de fórmula III y los siguientes fármacos y disolventes: meloxicam, granisetron, mepivacaína, bupivacaína, ropivacaína y buprenorfina y DMSO, NMP, DMAC e dimetilisorbida. La liberación de fármaco y disolvente desde las composiciones se mide en un aparato de disolución *in vitro*. La velocidad de liberación de fármaco correlaciona con velocidad de liberación de disolvente para DMSO y NMP. Las composiciones con DMAC proporcionan una velocidad de liberación de fármaco que depende de la solubilidad del fármaco en el disolvente.

Ejemplo 6

Análisis farmacocinético de formulaciones de granisetron en cánidos

Se trataron diez perros con una formulación que contenía, 2 % de base de granisetron en 63,7 % de polioctoéster de fórmula III – 34,3 % de DMSO (5 machos – 5 hembras) en el día 1 de la semana 1. Cada perro recibió todos los contenidos de 1 jeringa que contenía 0,5 gramos de formulación (10 mg de granisetron). Se tomaron muestras de plasma de cada perro en los siguientes puntos temporales: -24, 1, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 y 168 horas y se congelaron. En el día 1 de la semana 3, el estudio se repitió en los mismos 10 perros. Para esta segunda porción del estudio, los diez perros se trataron con una formulación que contenía, 2 % de base de granisetron en 71,5 % de polioctoéster de fórmula III – 26,5 % de DMSO (5 machos, 5 hembras). De nuevo, se tomaron muestras de plasma de cada perro en los siguientes puntos temporales: -24, 1, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 y 168 horas y se congelaron. Las muestras de plasma se analizaron posteriormente mediante LC/MS/MS para granisetron. Un gráfico de la concentración en plasma de granisetron frente al tiempo se presenta en la Fig. 5. Ambas formulaciones proporcionaron concentraciones en plasma medibles de granisetron durante al menos 5 días. La formulación con la mayor cantidad de DMSO dio un C_{máx} mayor que hizo la formulación con 26,5 % de DMSO.

Ejemplo 7

Sistemas de administración de ropivacaína que comprende un disolvente aprótico

Se prepararon composiciones que contenían entre 45 % a 80 % de polioctoéster de fórmula III, entre 20 % y 40 % de un disolvente aprótico, y entre 4 % y 22,0 % de ropivacaína. La ropivacaína usada en estas composiciones opcionalmente contenía una combinación de base de ropivacaína e hidrocloreto de ropivacaína. Para las composiciones donde la ropivacaína estaba en disolución, la composición se preparó disolviendo primero la cantidad apropiada de base de ropivacaína en la cantidad apropiada de disolvente aprótico a aproximadamente 80 °C. La disolución de fármaco se mezcló entonces con la cantidad apropiada de polímero a una temperatura elevada, hasta que era homogénea. Para las composiciones donde la ropivacaína estaba en suspensión, la composición se preparó combinando primero la cantidad apropiada de polímero de polioctoéster y la cantidad apropiada de disolvente aprótico a aproximadamente 80 °C. La disolución se enfrió a aproximadamente temperatura ambiente y la ropivacaína se añadió a la mezcla de polímero y disolvente. Las composiciones ejemplares se presentan en la tabla 7-1.

Tabla 7-1

Sistemas de administración de ropivacaína: Composiciones de polioctoéster-disolvente aprótico

ID de la formulación	ID del disolvente	% de base de ropivacaína	% de sal de HCl de ropivacaína	% de POE	% de disolvente	Forma de la composición de ropivacaína
07-01	DMAC	22,00 %	0,00 %	53,7 %	24,2 %	suspensión
07-02	NMP	9,10 %	0,50 %	45,2 %	45,2 %	Disuelta
07-03	NMP	4,75 %	0,25 %	72,0 %	24,0 %	Disuelta
07-04	DMAC	20,70 %	0,00 %	56,4 %	22,9 %	Suspensión
07-05	NMP	10,00 %	0,00 %	45,0 %	45,0 %	Disuelta
07-06	NMP	4,50 %	0,50 %	71,0 %	24,0 %	Disuelta
07-08	NMP	4,75 %	0,25 %	66,5 %	28,5 %	Disuelta
07-09	NMP	4,00 %	1,00 %	80,0 %	20,0 %	Disuelta
07-10	NMP	3,50 %	1,50 %	80,0 %	20,0 %	Disuelta
07-11	DMSO NMP	3,96 %	0,24 %	68,5 %	4,7 % de DMSO 22,5 % de NMP	Disuelto
07-12	NMP	3,80 %	,020 %	72,0 %	24,0 %	Disuelto
07-13	DMSO	9,00 %	0,00 %	49,7 %	41,3 %	Disuelto
07-14	DMSO	4,15 %	0,85 %	52,0 %	43,0 %	Disuelto
07-15	NMP	3,60 %	0,40 %	67,1 %	28,9 %	Disuelto
07-16	NMP	9,0 %	1,0 %	65,0 %	25,0 %	Suspensión
07-17	NMP	7,5 %	2,5 %	65,0 %	25,0 %	Suspensión
07-18	NMP	5,0 %	5,0 %	65,0 %	25,0 %	Suspensión
07-19	DMAC	9,0 %	1,1 %	71,9 %	17,9 %	Suspensión

ID de la formulación	ID del disolvente	% de base de ropivacaína	% de sal de HCl de ropivacaína	% de POE	% de disolvente	Forma de la composición de ropivacaína
07-20	DMAC	7,4 %	2,6 %	72,0 %	18,0 %	Suspensión
07-21	DMAC	5,0 %	5,0 %	72,0 %	18,0 %	Suspensión

Ejemplo 8

Liberación *in vitro* de composiciones de ropivacaína

- 5 Esta liberación de ropivacaína desde la composición se determinó colocando una pequeña cantidad de la formulación de polímero (aproximadamente 50 mg) en 150 mL de solución salina tamponada con fosfato. Las muestras se incubaron a 37 °C sin agitación. A intervalos de 24 horas, se tomaron muestras de 1 mL desde los viales sin ninguna agitación de la disolución. Cada muestra se analizó por HPLC para determinar la concentración de ropivacaína. Después se calculó la liberación acumulativa de fármaco desde el depósito de 50 mg.

Tabla 8-1 Liberación *in vitro* de ropivacaína

Composición núm.	Porcentaje de ropivacaína liberada para las composiciones								
	24 h	48 h	72 h	96 h	120 h	144 h	168 h	192 h	216 h
07-02	35,78	72,20	83,30	86,60	91,44	95,45	N/S	N/S	N/S
07-03	45,26	51,67	52,54	58,65	67,06	69,99	N/S	N/S	N/S
07-04	25,09	34,35	37,08	45,69	55,92	63,29	N/S	N/S	N/S
07-06	26,55	43,97	57,01	71,73	N/S	N/S	93,96	97,35	
07-08	29,28	50,98	63,79	79,06	112,86	121,67	N/S	N/S	N/S
07-11	8,61	18,02	25,49	34,17	N/S	N/S	59,53	81,58	N/S
07-13	10,03	29,17	39,27	58,08	67,97	77,05	N/S	N/S	N/S
07-14	20,66	45,77	48,48	61,73	76,75	80,08	N/S	N/S	N/S
07-15	31,80	40,73	50,54	54,33	N/S	N/S	N/S	85,13	89,20

- 10 N/S – sin muestra

Ejemplo 9

Análisis farmacocinético de formulaciones de ropivacaína en cánidos

- 15 En una serie de estudios farmacocinéticos, diez perros (5 machos – 5 hembras) se trataron con las formulaciones enumeradas en la tabla 8-1. Los perros recibieron todo el contenido de 1 jeringa que contenía suficiente formulación de polioctoéster para administrar aproximadamente 100 mg de ropivacaína. Se tomaron muestras de plasma de cada perro en los siguientes puntos temporales: -24, 1, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 y 168 horas y se congelaron. Las muestras de plasma se analizaron posteriormente mediante LC/MS/MS para ropivacaína. Se presenta un gráfico de la concentración en plasma de ropivacaína frente a tiempo en la Fig. 6. Todas las formulaciones proporcionaron concentraciones en plasma medibles de ropivacaína durante al menos 5 días.

- 20 Tabla 9-1: Formulaciones de ropivacaína usadas en el estudio PK en cánidos

ID de formulación	ID de disolvente	% de base de ropivacaína	% de HCl de ropivacaína	% de POE	% de disolvente	Forma de composición de ropivacaína
07-03	NMP	4,75 %	0,25 %	75,0 %	25,0 %	Disuelta
07-04	DMAC	20,70 %	0,00 %	56,4 %	22,9 %	Suspensión
07-05	NMP	10,00 %	0,00 %	45,0 %	45,0 %	Disuelta
07-06	NMP	4,50 %	0,50 %	71,0 %	24,0 %	disuelta

Ejemplo 10

Sistemas de administración de bupivacaína que comprenden un disolvente aprótico

Se prepararon composiciones que contienen entre aproximadamente 42 % a 60 % de polioctoéster de fórmula III, entre

aproximadamente 30 % y 42 % de un disolvente aprótico, y entre aproximadamente 9 % y 15 % de base de bupivacaína. La composición se preparó disolviendo primero la cantidad apropiada de base de bupivacaína en la cantidad apropiada de disolvente aprótico a aproximadamente 80 °C. La disolución de fármaco se mezcló entonces con una cantidad apropiada de polímero a una temperatura elevada, hasta que era homogénea. Las composiciones ejemplares se presentan en la tabla 10-1.

Tabla 10-1: Sistemas de administración de bupivacaína: Composiciones de poliortoéster – disolvente aprótico

ID de formulación	ID de disolvente	% de fármaco	% de POE	% de disolvente
02-01	NMP	15,0 %	55,0 %	30,0 %
02-01	NMP	15,0 %	55,0 %	30,0 %
02-02	NMP	15,0 %	42,5 %	42,5 %
02-03	NMP	9,5 %	60,3 %	30,2 %
02-04	NMP	9,9 %	59,3 %	30,7 %

Ejemplo 11

Liberación *in vitro* de composiciones de bupivacaína

- 10 La liberación de bupivacaína desde la composición se determinó colocando una pequeña cantidad de la formulación de polímero (aproximadamente 50 mg) en 150 mL de solución salina tamponada con fosfato. Las muestras se incubaron entonces a 37 °C sin agitación. A intervalos de 24 horas, se tomaron muestras de 1 mL de los viales sin ninguna agitación de la disolución. Cada muestra se analizó por HPLC para determinar la concentración de bupivacaína. Se calculó entonces la liberación acumulativa de fármaco desde el depósito de 50 mg.

- 15 Tabla 11-1: Liberación *in vitro* de bupivacaína

Composición núm.	Porcentaje de bupivacaína liberada por las composiciones						
	24 h	48 h	72 h	96 h	168 h	192 h	216 h
02-01	34,38	41,24	47,86	53,05	67,50	72,14	80,94
02-03	19,66	24,54	31,49	NS	43,33	50,54	N/S

Ejemplo 12

Análisis farmacocinético de formulaciones de bupivacaína en cánidos

- 20 En una serie de estudios farmacocinéticos, entre 2 y 10 Beagles se trataron con las formulaciones enumeradas en la tabla 12-1 (ejemplo 10). Los perros recibieron todo el contenido de 1 jeringa que contenía suficiente formulación de poliortoéster para administrar aproximadamente 100 mg de bupivacaína. Se tomaron muestras de plasma de cada perro a los siguientes puntos temporales: -24, 1, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 y 168 horas y se congelaron. Las muestras de plasma se analizaron posteriormente mediante LC/MS/MS para la bupivacaína. Se presenta un gráfico de la concentración en plasma de bupivacaína frente al tiempo en la Fig. 7. Todas las formulaciones proporcionaron
- 25 concentraciones en plasma medibles de bupivacaína durante al menos 5 días.

Tabla 12-1: Formulaciones de bupivacaína usadas en el estudio PK en cánidos

ID de formulación	ID de disolvente	% de fármaco	% de POE	% de disolvente
02-01	NMP	15,0 %	55,0 %	30,0 %
02-02	NMP	15,0 %	42,5 %	42,5 %

Ejemplo 13

Análisis farmacodinámico de las formulaciones anestésicas locales en cerdos

- 30 Se evaluaron dos formulaciones, 02-01 (ejemplo 12) y 07-03 (ejemplo 9), por su capacidad para reducir el dolor posquirúrgico de la incisión en un sistema de modelo porcino. En este modelo, se hace una incisión en la piel y la fascia de 7 cm de largo en el flanco izquierdo tras anestesia general. Dos mililitros de formulación de prueba o se inyectaron en el tejido alrededor de la herida o se instilaron directamente en la herida mientras que el grupo de control recibió solución salina inyectada alrededor de la herida (n=4 para cada grupo). La incisión de la piel se cerró después

usando suturas estériles.

Se evaluó el dolor posoperatorio usando la metodología de Von Frey. Se aplicaron filamentos de Von Frey (Ugo Basile) a aproximadamente ~0,5 cm de proximidad a la línea de incisión en la superficie de la piel del flanco. Los filamentos se aplicaron hasta que el animal se retiró del estímulo (el acto de alejarse de los estímulos). Cada filamento se aplicó 3-5 veces. Si no se logró la retirada, se aplicó un filamento más grueso. El filamento de fuerza máxima es 60 g. Si se logró una retirada, se aplicó un filamento más fino (más grueso o más fino se refiere a fuerza gramo más gruesa/mayor o más fina/menor). Al alternar el grosor del filamento, la fuerza gramo necesaria para lograr la reacción de retirada se determinó y se grabó.

Tabla 13-1: Formulaciones anestésicas de poliortoéster-disolvente aprótico: Reducción del dolor posquirúrgico de la incisión en un sistema de modelo porcino

Fuerza gramo	Línea base	1 h	3 h	5 h	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6
Inyección de solución salina de control	60	1,35	1,7	2	1,1	3	3,35	4,5	6,5	6,5
Muestra 02-01 instilada	60	60	51,5	51,5	34,5	23,25	20,5	10,25	17,75	40,25
Muestra 02-01 inyectada	60	14,25	13,75	48,75	6,5	3	8	6,5	10,25	29
Muestra 07-03 instilada	60	60	51,5	60	40,25	13,75	11,5	6	15	24,5
Muestra 07-03 inyectada	60	43	60	36,25	22,5	22	12,75	6	11,5	14,25

Ejemplo 14

Sistemas de administración de buprenorfina que comprenden un disolvente aprótico

Se prepararon composiciones que contenían entre 76,2 % a 62,1 % de poliortoéster de fórmula III, preparadas con 0,1 % de éster glicólico R¹, entre 30,0 % y 42,5 % de un disolvente aprótico, y entre 4,9 % y 15,0 % de buprenorfina. La composición se preparó disolviendo primero la cantidad apropiada de buprenorfina en la cantidad apropiada de disolvente aprótico a aproximadamente 80 °C. La disolución del fármaco se mezcló entonces con la cantidad apropiada de polímero a una temperatura elevada, hasta que fue homogénea. Las composiciones ejemplares se presentan en la tabla 13-1.

Tabla 14-1: Sistemas de administración de buprenorfina: Composiciones de poliortoéster-disolvente aprótico

ID de formulación	ID de disolvente	% de fármaco	% de POE	% de disolvente
03-01	DMSO	7,23 %	76,08 %	18,09 %
03-02	DMSO	15,00 %	67,20 %	17,90 %
03-03	NMP	6,94 %	62,10 %	30,99 %
03-04	DMSO	4,91 %	76,22 %	18,86 %

Ejemplo 15

Liberación *in vitro* de composiciones de buprenorfina

La liberación de buprenorfina de la composición se determinó colocando una pequeña cantidad de la formulación de polímero (aproximadamente 25 mg) en 150 mL de solución salina tamponada con fosfato que contenía 0,05 % de bromuro de cetiltrimetilamonio. Las muestras se incubaron entonces a 37 °C sin agitación. A intervalos predeterminados, se tomaron muestras de 1 mL de los viales sin ninguna agitación de la disolución. Cada muestra se analizó por HPLC para determinar la concentración de buprenorfina. Se calculó entonces la liberación acumulativa del fármaco desde el depósito de 25 mg.

Tabla 15-1 Liberación *in vitro* de buprenorfina

Composición núm.	Porcentaje de bupivacaína liberada por las composiciones			
	1 día	6 días	15 días	22 días
03-01	18	35	55	81
03-02	16	44	80	N/A
03-03	5	80	N/A	N/A
03-04	5	73	N/A	N/A

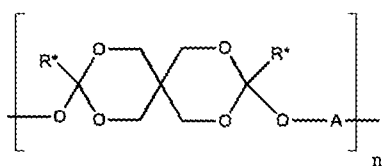
REIVINDICACIONES

1. Un sistema de administración, que comprende:

Un polioctoéster líquido,

5 Un disolvente aprótico dipolar que se selecciona de dimetilsulfóxido, dimetilacetamida y N-metilpirrolidona en que el polioctoéster es miscible para formar una fase única; y entre 1-20 % en peso de un anestésico de aminoamida disperso o solubilizado en la fase única;

En donde el anestésico de aminoamida se libera del sistema a una velocidad eficaz para reducir o prevenir el dolor; y en donde el sistema comprende entre 50-80 % en peso de polioctoéster representado por la estructura mostrada como fórmula III:

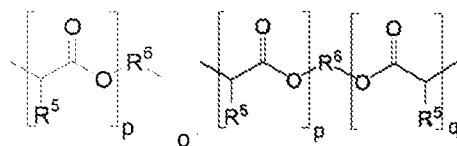


donde

R* es un alquilo C₁₋₄;

n es un número entero de al menos 5; y

A es R¹, R², R³ o R⁴, donde R¹ es:

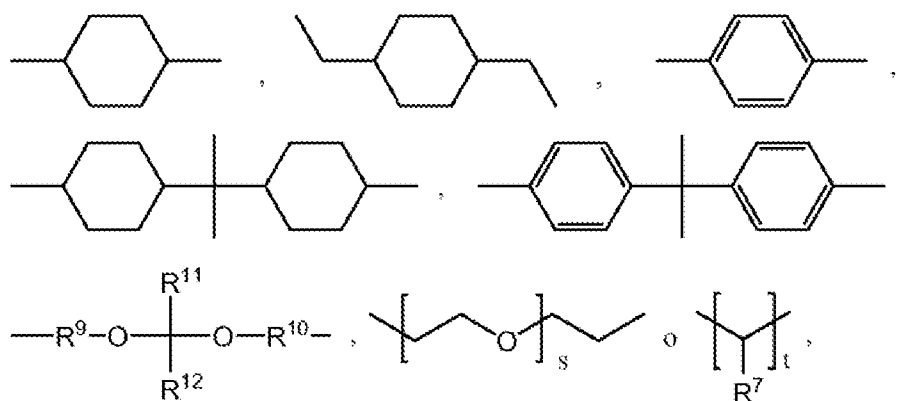


donde:

p y q son números enteros que varían de entre aproximadamente 1 a 20 y el número medio de p o el promedio de la suma de p y q está entre 1 y 7 en al menos una porción de las unidades monoméricas del polímero;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y

R⁶ es:



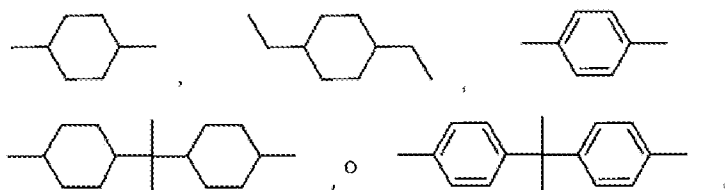
donde:

s es un número entero de 0 a 30;

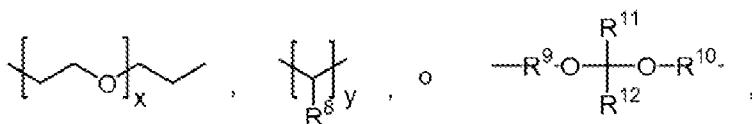
t es un número entero de 2 a 200; y

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R² es:



R^3 es:



donde:

x es un número entero de 0 a 100;

5 y es un número entero de 2 a 200;

R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^9 y R^{10} son independientemente alquileo C_{1-12} ;

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^{12} es alquilo C_{1-6} ; o R^{11} y R^{12} juntos son alquileo C_{3-10} ; y

10 R^4 es el residuo de un diol que contiene al menos un grupo funcional seleccionado independientemente de grupos amida, imida, urea y uretano.

2. El sistema de administración según la reivindicación 1, en donde el anestésico de aminoamida es ropivacaína, bupivacaína, levobupivacaína, mepivacaína o lidocaína.

3. El sistema de administración según la reivindicación 1 o 2, en donde el anestésico de aminoamida es bupivacaína.

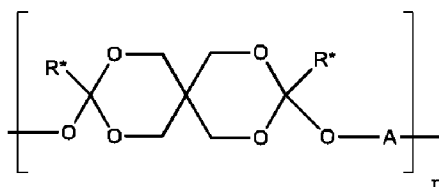
4. Una composición que puede fluir, que comprende:

15 Un polioctoéster líquido;

Un disolvente que se selecciona de dimetilsulfóxido, dimetilacetamida y N-metilpirrolidona en que el polioctoéster es miscible para formar una fase única; y

Entre 1-20 % en peso de un anestésico de aminoamida disperso o solubilizado en la fase única;

En donde el polioctoéster está representado por la estructura mostrada como fórmula III:



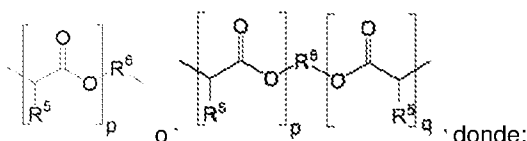
20

donde:

R^* es un alquilo C_{1-4} ;

n es un número entero de al menos 5; y

A es R^1 , R^2 , R^3 o R^4 , donde R^1 es:

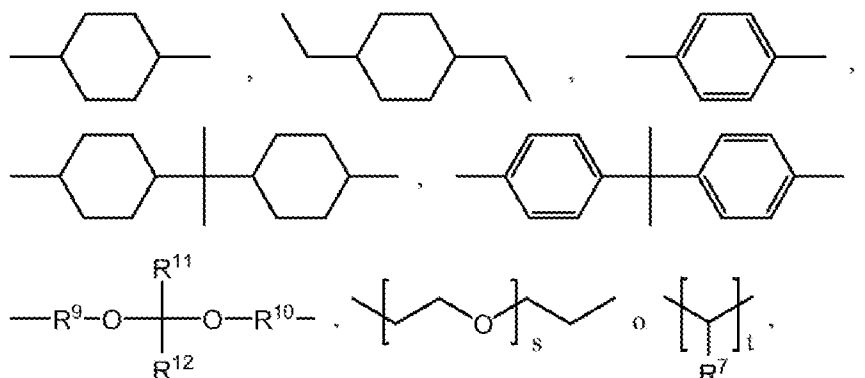


25

p y q son números enteros que varían de entre aproximadamente 1 a 20 y el número medio de p o el promedio de la suma de p y q está entre 1 y 7 en al menos una porción de las unidades monoméricas del polímero;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y

R⁶ es:



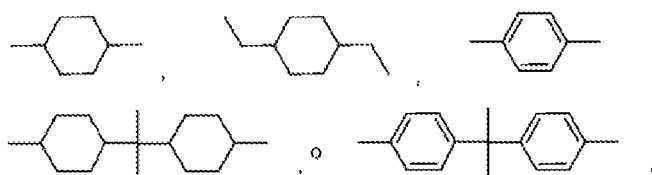
donde:

s es un número entero de 0 a 30;

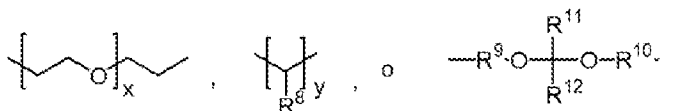
t es un número entero de 2 a 200; y

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R² es:



R³ es:



donde:

x es un número entero de 0 a 100;

y es un número entero de 2 a 200;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁹ y R¹⁰ son independientemente alquilenos C₁₋₁₂;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R¹² es alquilo C₁₋₆; o R¹¹ y R¹² juntos son alquilenos C₃₋₁₀; y

R⁴ es el residuo de un diol que contiene al menos un grupo funcional seleccionado independientemente de grupos amida, imida, urea y uretano.

5. La composición según la reivindicación 4, en donde el anestésico de aminoamida es ropivacaína, bupivacaína, levobupivacaína, mepivacaína o lidocaína.

6. La composición según la reivindicación 4 o 5, en donde el anestésico de aminoamida es bupivacaína.

7. Un sistema de administración o un dispositivo médico o quirúrgico, que comprende el sistema de administración según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición según se define en cualquiera de las reivindicaciones 4-6.

8. El sistema de administración o dispositivo médico o quirúrgico según la reivindicación 8, en donde el sistema o dispositivo está configurado para administrar el anestésico de aminoamida mediante dispensación por una aguja.

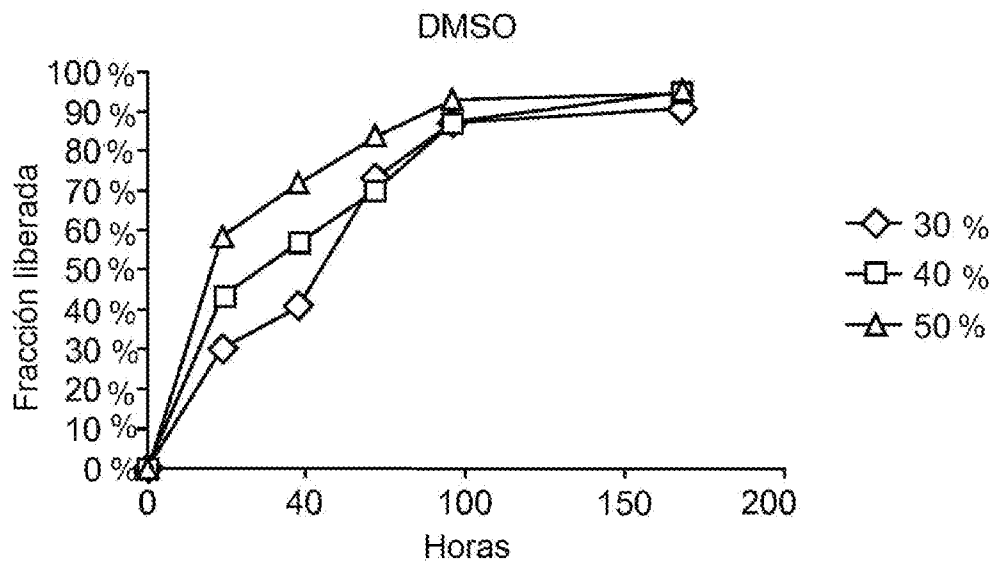


FIG. 1A

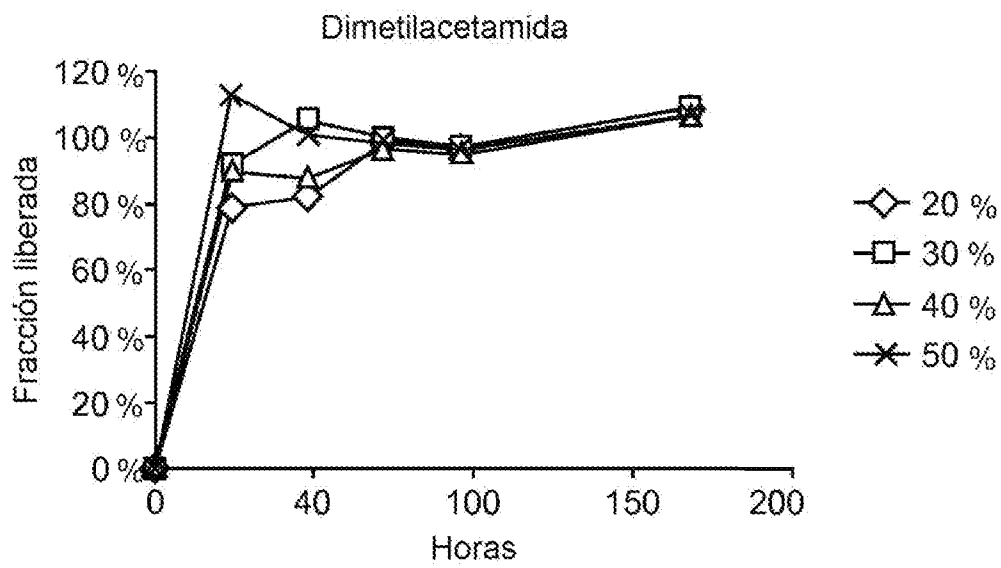


FIG. 1B

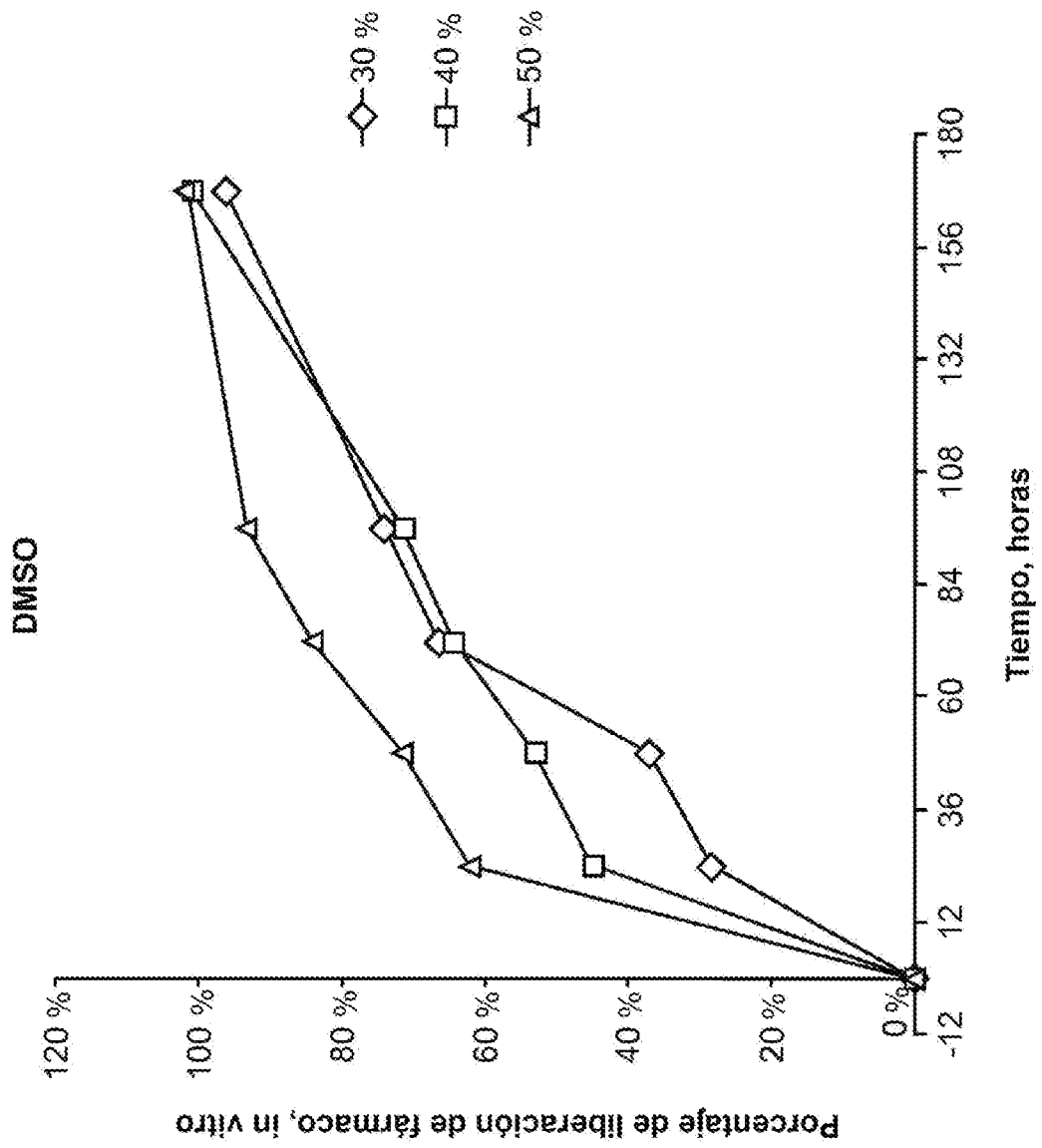


FIG. 2A

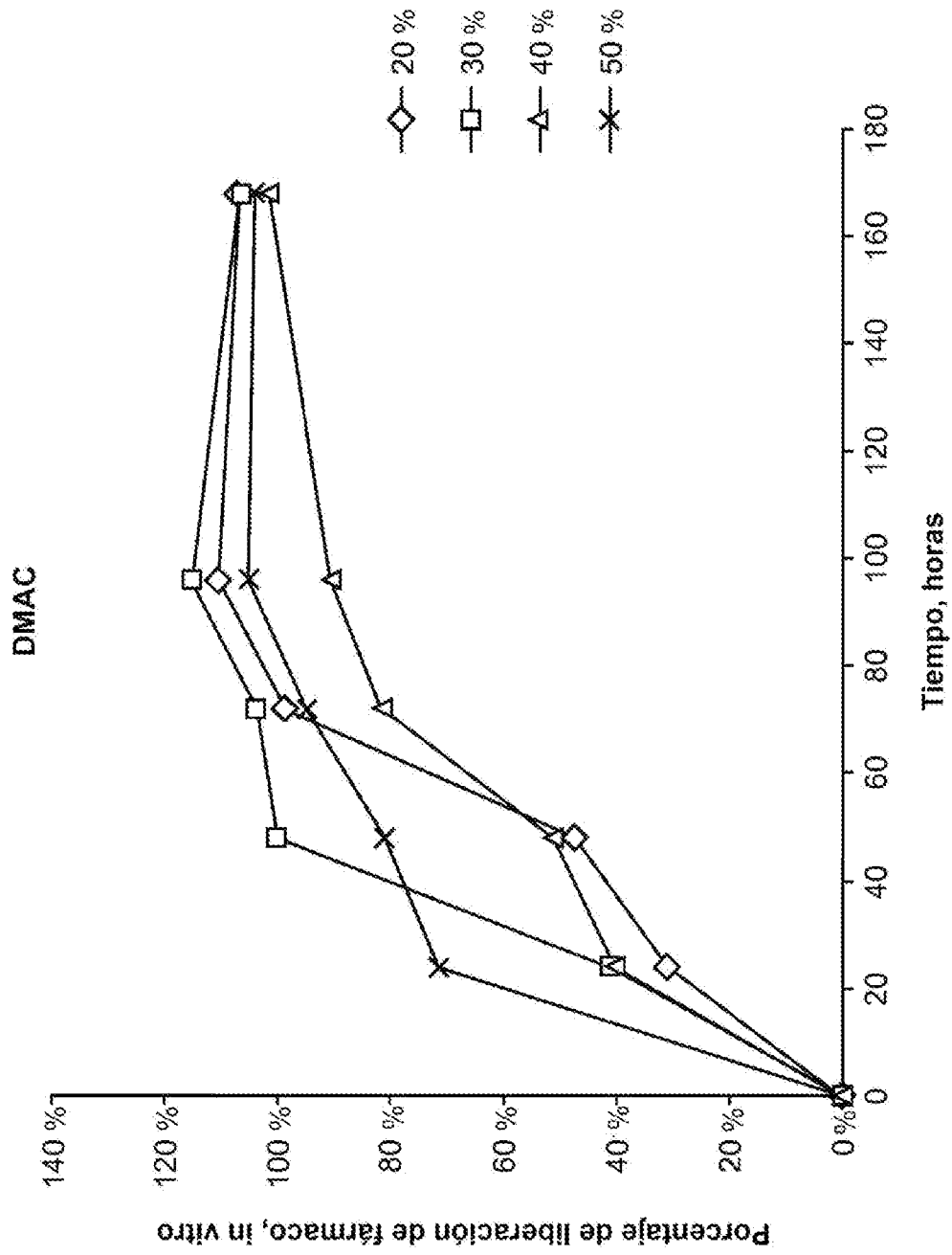


FIG. 2B

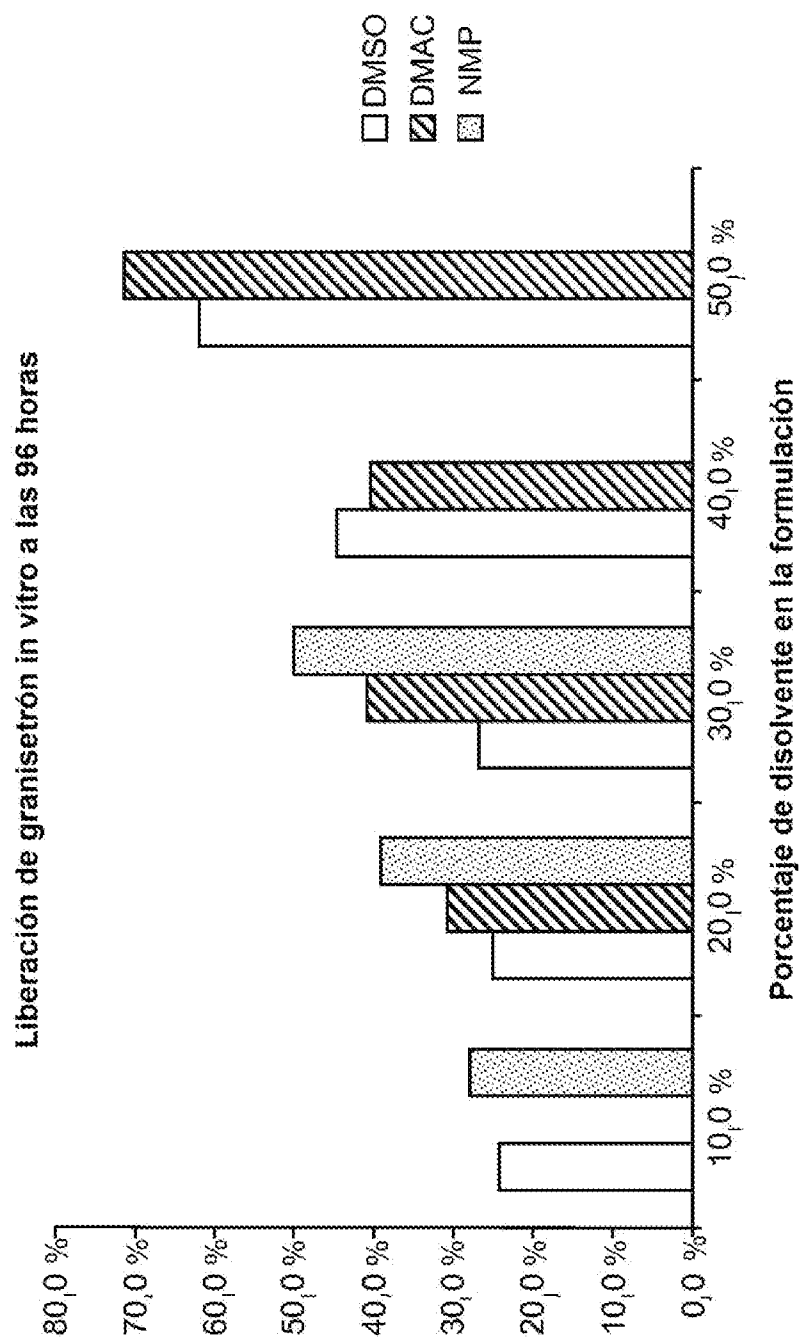


FIG. 3A

Liberación de granisetron in vitro a 24 horas

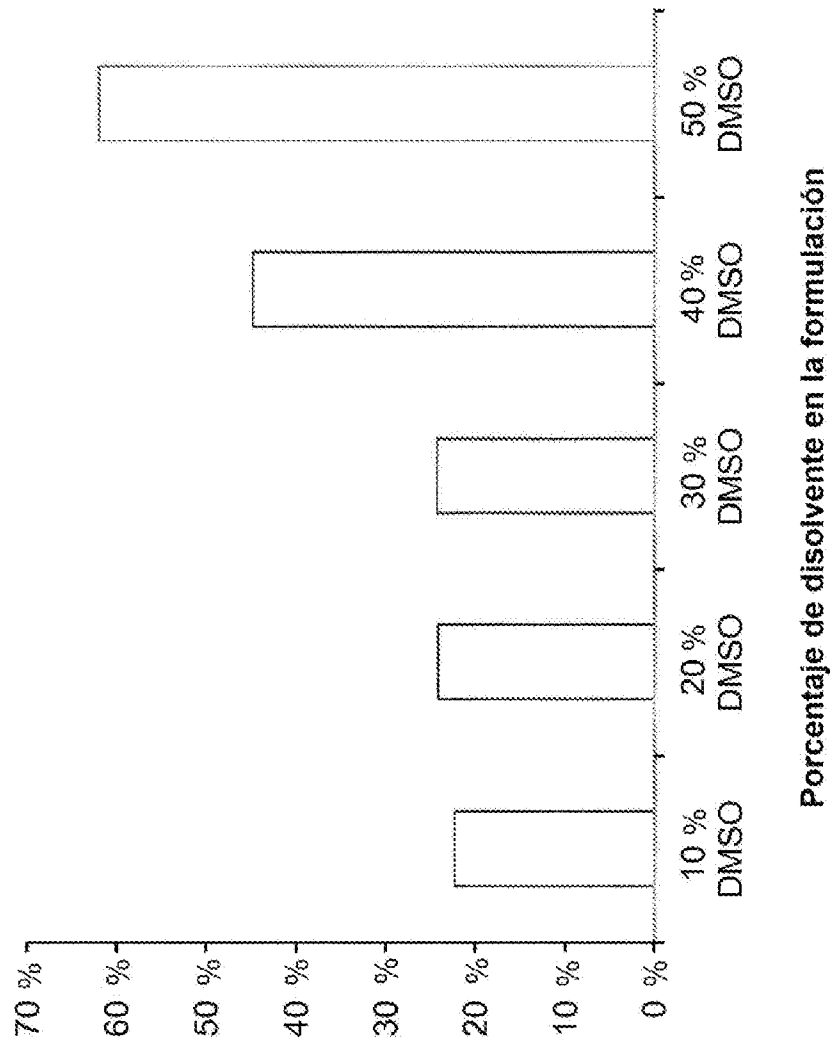


FIG. 3B

Liberación de granisetron in vitro a 72 horas

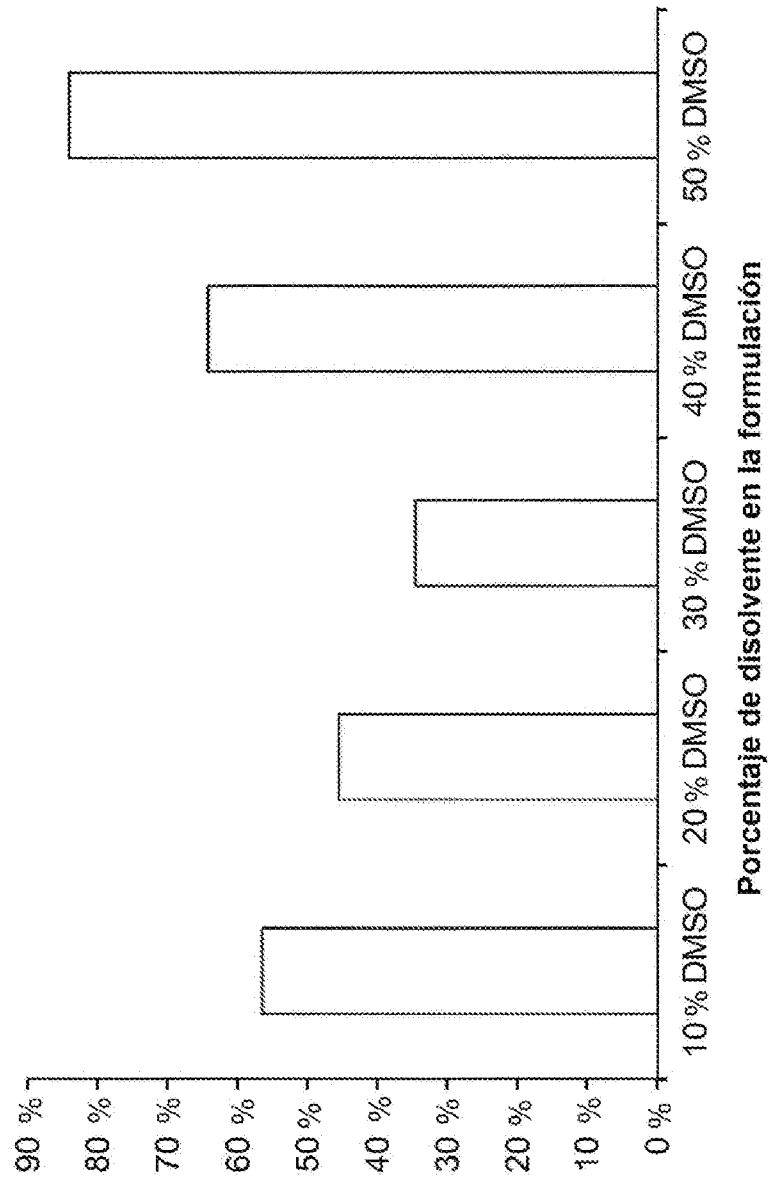


FIG. 3C

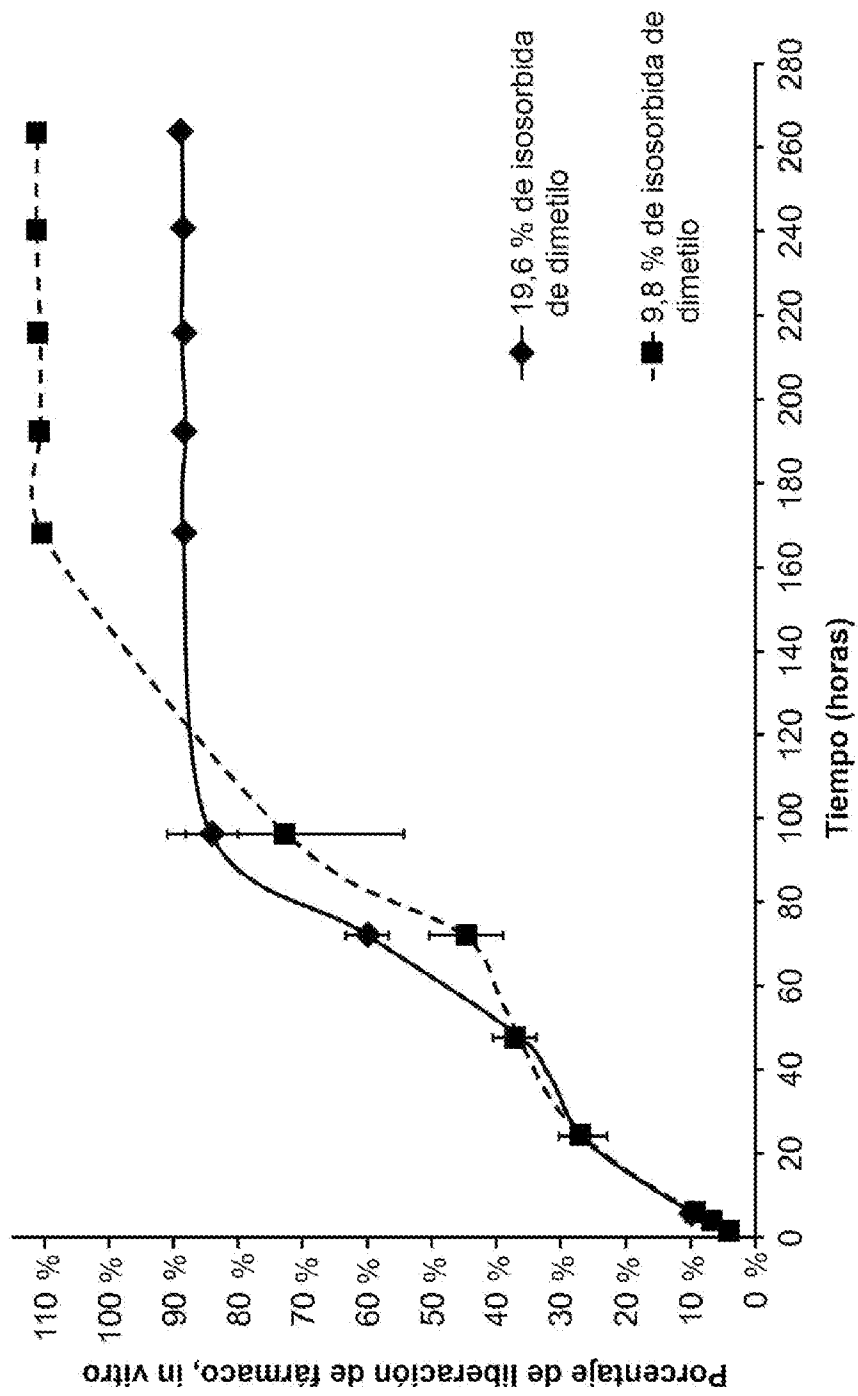


FIG. 4

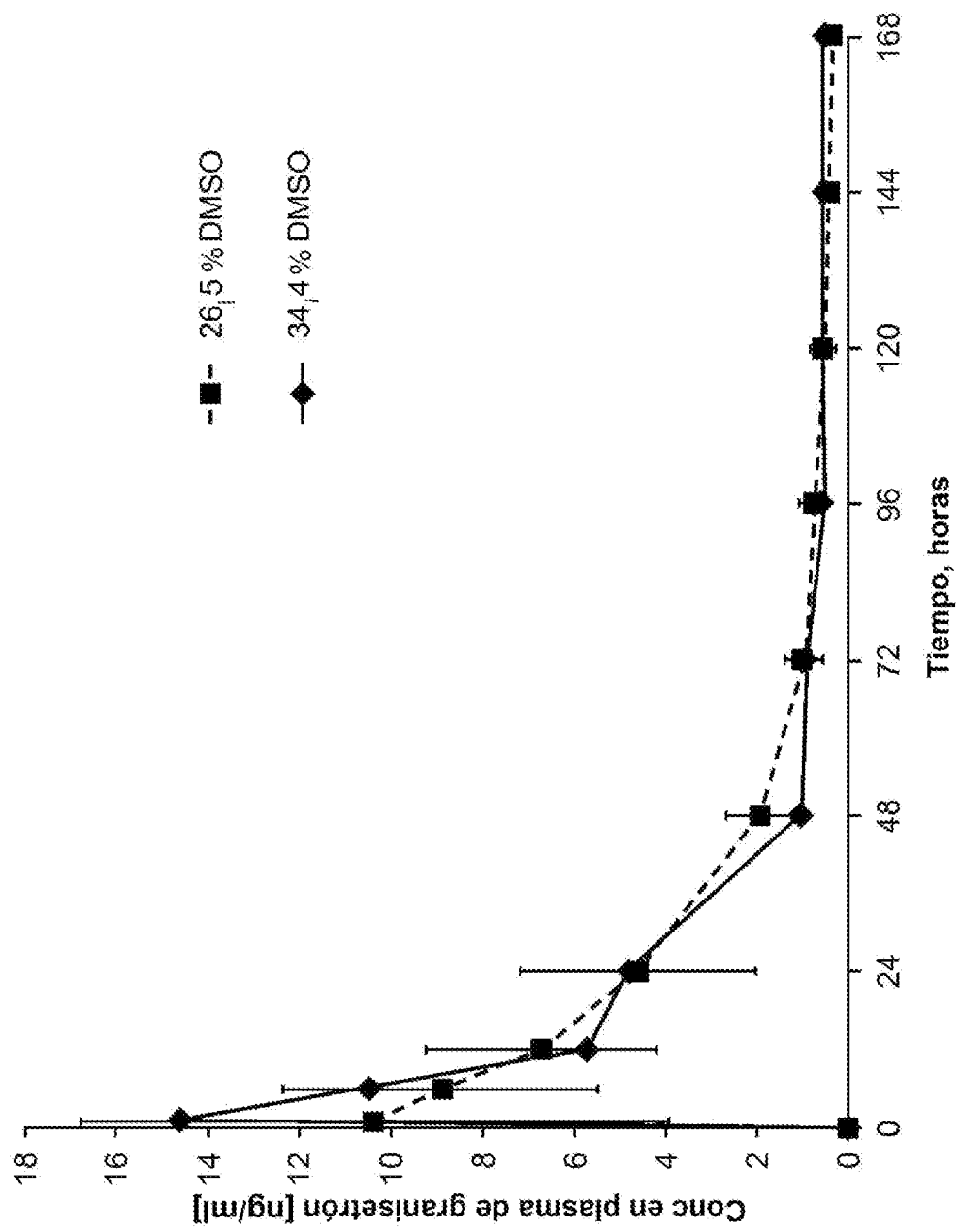


FIG. 5

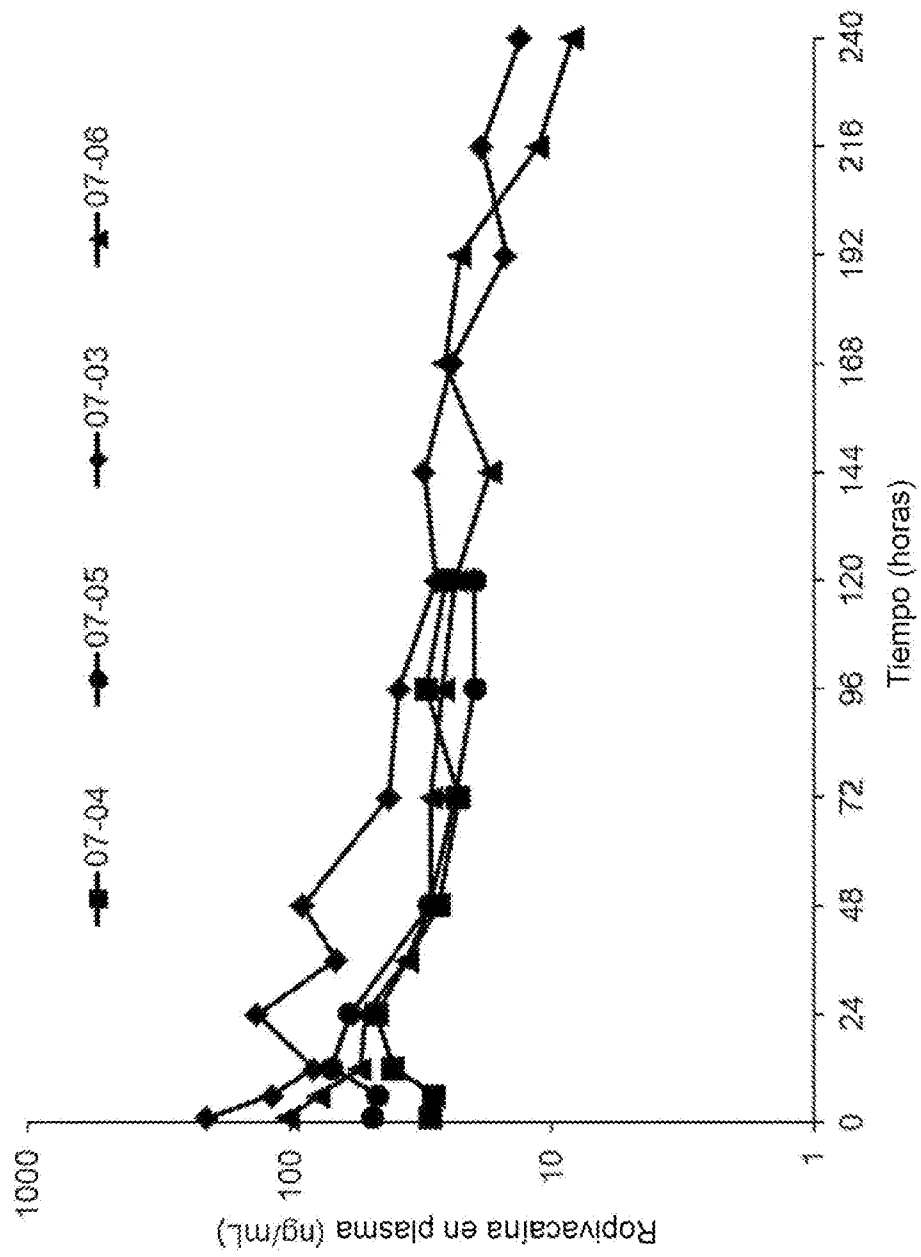


FIG. 6

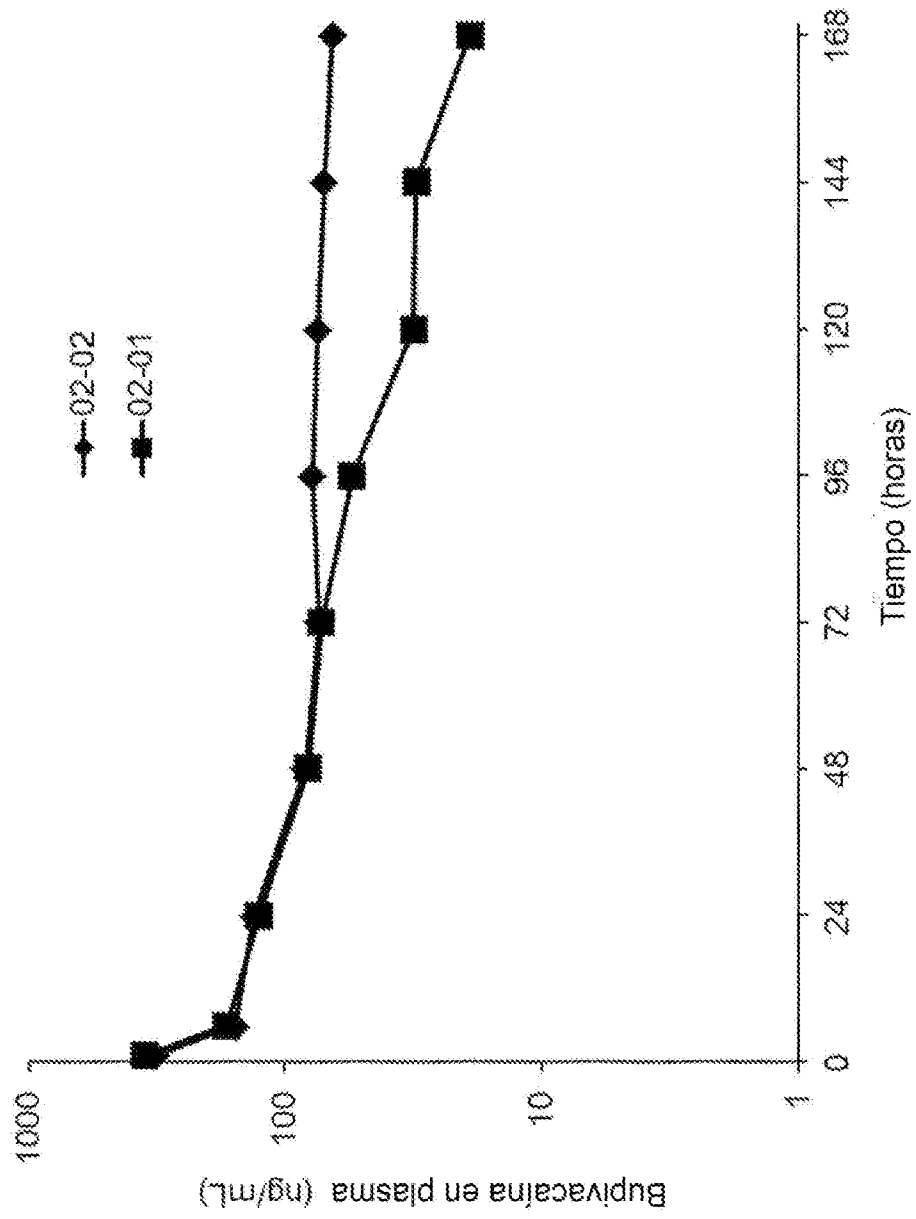


FIG. 7