



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 286 244**

(51) Int. Cl.:  
**A61K 9/51** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02717921 .7**

(86) Fecha de presentación : **22.04.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1392254**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **03.03.2004**

(54) Título: **Sistemas de suministro de fármaco micelar para fármacos hidrofóbicos.**

(30) Prioridad: **20.04.2001 US 284884 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.12.2007**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.12.2007**

(73) Titular/es: **The University of British Columbia  
University-Industry Liaison Office, nº 103  
6190 Agronomy Road  
Vancouver, British Columbia V6T 1Z3, CA**

(72) Inventor/es: **Jackson, John, K.;  
Zastre, Jason y  
Burt, Helen, M.**

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

## DESCRIPCIÓN

Sistemas de suministro de fármaco micelar para fármacos hidrofóbicos.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones micelares para la formulación de fármacos y el suministro de fármacos.

10 **Antecedentes de la invención**

Existen un gran número de compuestos terapéuticos que, debido a su escasa solubilidad en agua, no se disuelven bien en transportadores farmacéuticos acuosos (haciendo que la administración resulte dificultosa), mostrando una escasa disponibilidad. Una solución ha sido reformular dichos fármacos como derivados solubles en agua. Esta aproximación produce a menudo compuestos con menos eficacia que el compuesto parental.

Otra solución ha sido incorporar fármacos hidrofóbicos en micelas. Se espera que dichas formulaciones micelares alcancen algún nivel de concentración en la circulación del fármaco, sin que éste precipite en la corriente sanguínea. El principio que sustenta la formación de las micelas es que las moléculas anfipáticas pueden formar agregados en un entorno acuoso por medio del cual los componentes hidrofóbicos de las moléculas se agrupan para excluir el agua y forman el núcleo interno de la micela. Los componentes hidrofílicos de las moléculas se orientan hacia la parte externa de la micela. Esta agregación tiene lugar por encima de la concentración micelar crítica (CMC) de las moléculas en el agua. En condiciones controladas, los fármacos hidrofóbicos pueden solubilizarse en el núcleo hidrofóbico interno de las micelas durante su formación. Estas formulaciones micelares se utilizan casi exclusivamente para la administración sistémica de fármacos y se suministran habitualmente por vía intravenosa o intraperitoneal, pero también se han sugerido para la vía oral.

La literatura describe numerosos procedimientos para incorporar fármacos hidrofóbicos como metotrexato, indometacina, paclitaxel y doxorrubicina en micelas preparadas a partir de moléculas poliméricas anfipáticas biocompatibles (por ejemplo, la patente US nº 6.322.805; Kim SY *et al.*, J. Controlled Release (1998) 56:13-22; Inoue T *et al.*, J. Controlled Release (1998) 51:221; y Kataoka K, J. Controlled Release (2000) 64:143-153). Aunque la literatura describe la formación de micelas que contienen fármacos hidrofóbicos con el fármaco hidrofóbico y un polímero que forma la micela en una solución acuosa durante la agitación vigorosa o el tratamiento con ultrasonidos de la solución, la cantidad de carga de fármacos es escasa debido a su baja solubilidad. De esta manera, las composiciones micelares se preparan típicamente disolviendo un fármaco hidrofóbico en un disolvente orgánico miscible en agua, en el que el fármaco es soluble, combinando la solución resultante con una composición micelar en una solución acuosa, mezclando mediante agitación vigorosa, agitación o tratamiento con ultrasonidos. Por ejemplo, la mezcla podría agitarse durante hasta aproximadamente 24 horas, eliminando entonces cualquier resto de fármaco que no se hubiera incorporado a las micelas. La solución micelar resultante puede utilizarse entonces directamente para la administración o liofilizarse en nanopartículas (que pueden volver a suspenderse en agua más tarde), dando lugar entonces a que el disolvente sea biocompatible y/o pueda eliminarse mediante liofilización o otros procedimientos. Estos procedimientos son complicados, caros y exponen los fármacos lábiles al agua a largos períodos en medios acuosos. Además, es necesario eliminar el disolvente orgánico, que no es a menudo compatible o deseable farmacéuticamente.

Un procedimiento para eliminar un disolvente orgánico es mediante la evaporación de éste. En este procedimiento, un fármaco hidrofóbico se disuelve típicamente en un disolvente orgánico miscible en agua, y se introduce en una solución acuosa de micelas. A continuación, el disolvente orgánico se evapora a temperatura elevada. Alternativamente, el fármaco y un polímero formador de micelas se disuelven ambos en un disolvente orgánico y el disolvente se evapora a temperatura elevada. La mezcla resultante se mantiene a una temperatura elevada mientras se añade agua caliente o la solución acuosa agitando vigorosamente hasta que se forman las micelas poliméricas que contienen el fármaco. Asimismo, puede utilizarse un procedimiento de diálisis, en el que un disolvente orgánico apropiado miscible en agua se utiliza para disolver el fármaco hidrofóbico y el polímero formador de micelas. La solución se dializa a continuación contra una solución tampón y entonces, contra el agua. En algunos casos, la duración de la diálisis puede durar tanto como 72 horas (Yu B.G. *et al.* J. Controlled Release (1998) 56:285-291).

La patente US nº 4.745.160 (Churchil J.R. *et al.*) da a conocer un procedimiento para preparar composiciones micelares a partir de copolímeros anfipáticos biodegradables. La patente se refiere a que para incorporar un fármaco hidrofóbico es necesario disolver el fármaco en un disolvente orgánico miscible en agua como dioxan, ácido acético, acetonitrilo, metanol o etanol.

La patente US nº 5.510.103 (Yokoyama M. *et al.*) y la patente US nº 5.939.453 (Heller J. *et al.*) describen micelas preparadas a partir de copolímeros en bloque en los que los fármacos hidrofóbicos están atrapados físicamente. Sin embargo, los procedimientos que se dan a conocer para el atrapamiento requieren calentamiento, tratamiento con ultrasonidos, y/o la utilización de disolvente orgánicos y diálisis.

La patente US nº 6.136.846 (Rubinfeld J. *et al.*) describe la incorporación de paclitaxel en micelas preparadas a partir de copolímeros anfipáticos en bloque en los que el bloque hidrofóbico es una cola lipídica. Se utilizan los disolventes orgánicos, pero la patente da asimismo a conocer que puede utilizarse el polietilenglicol (PEG) de un peso

molecular de 300-400 como “solubilizador”. En los ejemplos que se mencionan en la patente, se informa de una carga de paclitaxel de aproximadamente 2%.

Zhang X. *et al* (Int'l. J. Pharmaceutics (1996) 132:195-206) informa de la formación de una matriz que contiene taxol y un copolímero dibloqueado compuesto de metoxi polietilenglicol (MePEG) y ácido poliláctico. Sólo si la matriz se prepara con acetonitrilo como disolvente orgánico, podrá la matriz resultante formar micelas después de la evaporación del disolvente. La matriz resultante debe calentarse para fundir el polímero y agitarse vigorosamente en medio acuoso para dar lugar a las micelas que contienen el fármaco.

En el documento WO9921908, Jackson *et al.*, da a conocer la preparación de una mezcla polimérica semisólida que comprende el fármaco hidrofóbico, un polímero soluble en agua tal como MePEG, y un polímero hidrofóbico. Se encontró que el fármaco hidrofóbico precipita en la mezcla por medio de la solidificación del material.

### Sumario de la invención

La invención proporciona composiciones micelares para mejorar la carga de fármacos hidrofóbicos y de las composiciones que los comprenden, que son capaces de formar micelas que contienen los fármacos, que pueden prepararse sin un disolvente orgánico no polimérico y sin calentamiento o agitación. La presente invención permite la formulación y la administración por vía no oral, por inyección, de mezclas semisólidas, al cuerpo de un paciente mediante el material semisólido que forma espontáneamente micelas que contienen el fármaco hidrofóbico que penetra en la corriente sanguínea.

En un aspecto, la presente invención proporciona la mejora de la carga de fármacos hidrofóbicos en micelas, utilizando copolímeros anfipáticos seleccionados dibloque que incluyen los descritos por Zhang *et al.* (1966), sin requerir un disolvente orgánico tal como el acetonitrilo. Las micelas se forman a partir de una composición formadora de ellas, que comprende un polímero soluble en agua, biocompatible, de bajo peso molecular, (que incluye el “solubilizador” PEG dado a conocer en la patente US nº 6.136.846 y las composiciones formadoras de micelas de este aspecto de la invención que muestran concentraciones bajas críticas de micelas (CMC) inferiores a aproximadamente 500  $\mu$ M, tan bajas como aproximadamente 20  $\mu$ M, tal como se determina mediante técnicas estándar). La carga de fármacos hidrofóbicos utilizando este aspecto de la invención puede alcanzar niveles de fármaco, en la composición micelar, superiores al 10% (en peso) y tan elevados como de aproximadamente 25%, cuando el CMC es de aproximadamente 50  $\mu$ M o inferior. Esto es sorprendente, porque Zhang *et al* (1996) descubrieron que dichas formulaciones copoliméricas dibloque necesitaban acetonitrilo para distribuir adecuadamente taxol en una matriz, para las micelas que iban a producirse a partir de esta matriz. La patente WO9921908 sugiere que preparar una composición polimérica que comprenda un polímero libre soluble en agua y un fármaco hidrofóbico dará lugar a una precipitación del fármaco, que es contrario a la producción de micelas. Además, Zhang *et al* (1996) sugiere que el aumento de las cantidades de un polímero soluble en agua (MePEG) da lugar a una producción micelar menos eficiente a partir de la matriz y a una distribución escasa del fármaco en la matriz.

Este aspecto de la invención proporciona una composición formadora de micelas que comprende:

a) uno o más fármacos hidrofóbicos

b) uno o más polímeros biocompatibles formadores de micelas; y

c) uno o más polímeros biocompatibles, solubles en agua, de bajo peso molecular, en los que el polímero formador de micelas es un copolímero que comprende una parte hidrofóbica y una hidrofílica, seleccionándose la hidrofóbica de entre el grupo constituido por: un poliéster y un polianhídrido; y siendo la parte hidrofílica un óxido de polietileno que presenta un peso molecular de aproximadamente 750 o más. Asimismo, se proporcionan micelas formadas a partir de la composición anteriormente mencionada.

Un segundo aspecto de la invención proviene del descubrimiento de que una composición micelar que comprende un polímero biocompatible formador de micelas, un polímero soluble en agua, biocompatible, de bajo peso molecular; y un fármaco hidrofóbico, pueden formularse como un material semisólido (por ejemplo, una sustancia de tipo cera o pastosa), susceptible de inyectarse en un paciente, y que formará espontáneamente las micelas que contengan el fármaco en el lugar en el que se deposite el material en el paciente. El polímero soluble en agua puede ser uno que sea líquido o semisólido a aproximadamente la temperatura ambiente (por ejemplo, a aproximadamente 20-30°C). Una vez el material se ha inyectado en un paciente o se sitúa simplemente en una solución acuosa, formará micelas que contienen al fármaco hidrofóbico sin necesidad de calentamiento o agitación. Este aspecto de la invención tiene la ventaja de proporcionar una localización a corto o medio plazo de un fármaco en un lugar específico de la inyección en un paciente, liberándose el fármaco del interior de las micelas al medio fisiológico del lugar y, finalmente, a la corriente sanguínea. Este aspecto de la invención incluye composiciones que comprenden un fármaco hidrofóbico, un polímero biocompatible formador de micelas y una cantidad suficiente de un polímero soluble en agua, biocompatible, de bajo peso molecular, de forma que la composición constituye un material semisólido (por ejemplo, una “pasta”) a temperaturas ambientales aproximadamente, que es inyectable a través de una jeringuilla.

Este aspecto de la invención proporciona una composición formadora de micelas, que comprende:

- a) uno o más fármacos hidrofóbicos
- b) uno o más polímeros biocompatibles formadores de micelas; y
- c) uno o más polímeros biocompatibles, solubles en agua, de bajo peso molecular, en la que uno o más polímeros solubles en agua se encuentran en una cantidad suficiente para que la composición sea inyectable.

Esta invención proporciona asimismo procedimientos para utilizar las composiciones mencionadas anteriormente para formar micelas *in vitro* e *in vivo*. Las metodologías *in vivo* incluyen la inyección de la composición en un lugar del organismo de un paciente formándose en dicho lugar las micelas que contienen el fármaco.

La presente invención proporciona dispositivos inyectables tales como una jeringuilla, que contienen una composición formadora de micelas según la presente invención.

### Breve descripción de las figuras

La fig. 1 es un gráfico que muestra la distribución del tamaño de las micelas, con un pico en un diámetro del tamaño de la partícula de aproximadamente 10 nm. La distribución del tamaño se midió en un Zetasizer 3000HS a una temperatura de 25°C, con una tasa de conteo de 12,0 kCps, con un ángulo del detector de 90,00 y a una longitud de onda de 633,0.

### Descripción detallada de la invención

En la descripción siguiente, se utilizan ampliamente diversos términos, proporcionándose las definiciones siguientes para facilitar el conocimiento de la invención.

“Polímero formador de micelas” tal como se utiliza en la memoria se refiere a un polímero anfipático que comprende tanto un componente hidrofílico como hidrofóbico y que puede formar micelas en el agua. Se conocen numerosos ejemplos y se dan a conocer en la técnica. Los polímeros que forman micelas incluyen copolímeros en bloque (por ejemplo, dibloque), que comprenden un bloque hidrofóbico y un bloque hidrofílico tal como se dan a conocer en los documentos de la técnica anterior a los que se hace referencia anteriormente y en la patente WO01/87345. Los polímeros formadores de micelas que se conocen en la técnica que se utilizan en la presente invención, son los que son biocompatibles y por tanto, apropiados farmacéuticamente. Tal es el caso para los polímeros específicos que se dan a conocer en la presente memoria.

Tal como se utiliza en la presente memoria, un “fármaco hidrofóbico” es un fármaco insoluble en agua. Un “fármaco” es una sustancia terapéuticamente activa que se suministra a un individuo vivo para producir un efecto deseado, tal como tratar una situación (patológica) del individuo. Un fármaco se suministra asimismo profilácticamente a un individuo para evitar el desarrollo de una situación (patológica) que el individuo puede desarrollar, o disminuir su gravedad. Un “fármaco insoluble en el agua” posee una solubilidad inferior a 0,1 mg/ml en agua destilada a 25°C. En el contexto de la presente invención, puede hacerse asimismo referencia a un “fármaco ligeramente soluble” (“solubilidad: 1-10 mg/ml”) y un “fármaco muy ligeramente soluble” (solubilidad: 0,1-1mg/ml). Estos términos son bien conocidos por los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, Martin (ed), *Physical Pharmacy*, 4ª edición, página 213 (Lea y Febiger, 1993). Ejemplos de fármacos hidrofóbicos incluyen los agentes siguientes que incluyen sus derivados solubles en agua y análogos:

- (a) Anfotericina: utilizada para el tratamiento o la prevención de la infección de una herida abierta, mediante administración tópica, para el tratamiento o prevención de una infección en una herida expuesta después de cirugía, por aplicación local. La anfotericina es un antifúngico y es insoluble en agua a un pH entre 6 y 7. (The Merck Index).
- (b) Antralina: utilizada para el tratamiento de la soriasis “húmeda” mediante aplicación tópica. La antralina es un agente para la terapia de la soriasis y es prácticamente insoluble en el agua (The Merck Index).
- (c) Beclometasona: utilizada para la reducción de la inflamación local mediante aplicación perioftálmica y en el interior del párpado o intranasal (por ejemplo, para el tratamiento de la rinitis). La Beclometasona es un corticoesteroide y es muy ligeramente soluble en agua. Véase, por ejemplo, Gennaro (ed), *Remington’s Pharmaceutical Sciences*, 17ª edición, (Mack Publishing Company 1985).
- (d) Betametasona: utilizada para la reducción de la inflamación local mediante aplicación oral (por ejemplo, aftas), intravaginal, e intrarrectal. La betametasona es un corticoesteroide y posee una solubilidad de 190 µg/ml. Véase, por ejemplo, Gennaro (ed), *Remington’s Pharmaceutical Sciences*, 17ª edición, (Marck Publishing Company 1985).

- (e) Camptotecina: utilizada para el tratamiento de enfermedades relacionadas la proliferación celular, como el cáncer, artritis, soriasis, restenosis, adhesiones quirúrgicas. La Camptotecina posee una solubilidad acuosa de 1-2  $\mu\text{g/ml}$ .
- 5 (f) Curcumina: Un potente antioxidante y un fármaco antiartrítico potencial. La Curcumina es prácticamente insoluble en agua.
- (g) Dexametasona: utilizada para la reducción de la inflamación local mediante la aplicación oral (por ejemplo eliminación de la muela del juicio). La Dexametasona es un corticoesteroide y posee una solubilidad de 10  $\mu\text{g/ml}$  en agua. (The Merck Index).
- 10 (h) Genisteína: un inhibidor de la tirosina quinasa y que se utiliza potencialmente para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la proliferación celular. La genisteína es prácticamente insoluble en agua.
- 15 (i) Indometacina: utilizada para el tratamiento de los síntomas de la gota mediante inyección intraarticular o intramuscular o para la reducción de la inflamación local mediante la aplicación en el interior del párpado, oral, intranasal, intravaginal o intrarrectal. La indometacina es un antiinflamatorio no esteroideo (NSAID) y es prácticamente insoluble en agua (The Merck Index).
- 20 (j) Lidocaína: proporciona anestesia local mediante inyección intramuscular, o se administra mediante aplicación a las membranas mucosas, incluyendo en el interior del párpado, oral, intranasal, intravaginal o intrarrectal. La lidocaína es un anestésico local y es prácticamente insoluble en agua. Véase, por ejemplo, Gennaro (ed), Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, (Mack Publishing Company 1985).
- 25 (k) Taxol (por ejemplo Paclitaxel): utilizado para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la angiogénesis tales como artritis, cáncer, restenosis, soriasis, o adhesiones quirúrgicas. Paclitaxel posee una solubilidad acuosa de 1-2  $\mu\text{g/ml}$ .
- (l) Tetraciclina: utilizada para el tratamiento de infecciones oculares mediante aplicación perioftálmica y en el interior del párpado. La tetraciclina es un antibacteriano y posee una solubilidad de 400  $\text{pg/ml}$  en agua. Véase, Gennaro (ed), Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, (Mack Publishing Company 1985).
- 30 (m) Tretinoína: un ácido retinoico que es potencialmente un agente anticáncer. La tretinoína es prácticamente insoluble en agua.
- 35 (n) Proteínas terapéuticas: proteínas que son prácticamente insolubles en agua, tales como la insulina, son consideradas para utilizar en este sistema descrito de suministro farmacoso polimérico.

La presente invención no requiere la utilización de un disolvente orgánico como se utiliza tradicionalmente para disolver un fármaco hidrofóbico durante la preparación de micelas que contienen el fármaco. El término "disolvente orgánico" tal como se utiliza en la presente memoria respecto a esta invención, significa un disolvente no polimérico, tal como un hidrocarburo aromático, éster, éter, cetona, amina, alcohol, hidrocarburo nitrado e hidrocarburo clorado, comprendiendo dichos disolventes no poliméricos incluyen: acetona, etanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo y pirrolidinas. Algunos de estos disolventes orgánicos no son biocompatibles y los disolventes orgánicos no son apropiados para la inyección en varias áreas del cuerpo del paciente, particularmente del ojo, vasos sanguíneos, o de la articulación sinovial.

La presente invención utiliza un polímero biocompatible, de bajo peso molecular, soluble en agua, en lugar de un disolvente orgánico tal como se define anteriormente. Esto hace innecesaria la eliminación de un disolvente orgánico y permite la formación de micelas que contengan fármacos hidrofóbicos sin calentamiento, agitación, agitación vigorosa o tratamiento con ultrasonidos. Asimismo, hace posible la preparación de un semisólido capaz de formar micelas *in vivo*, para la administración mediante inyección a un paciente.

El término "inyectable" tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a composiciones que tienen una viscosidad que permite la inyección del material en el organismo de un paciente utilizando una jeringuilla y una aguja hipodérmica con la cantidad de presión necesaria para inyectar el material, que puede llevarse a cabo de forma fácil mediante presión manual. El material que posee viscosidades entre aproximadamente 5 y 200 poise, puede medirse utilizando técnicas conocidas (por ejemplo con un reómetro plano paralelo). El material que es inyectable según la presente invención, es inyectable en un intervalo típico de temperatura para inyección. Preferentemente, el material es inyectable entre la temperatura ambiente y la temperatura corporal aproximadamente. Más preferentemente, el material es inyectable en un intervalo de temperatura entre 20°C y 40°C.

Las expresiones "sustancialmente libres de..." o "que no contienen sustancialmente..." con respecto a un posible ingrediente en una composición, hacen referencia a que la composición no comprende ningún, o esencialmente ningún ingrediente. Por esta definición, el ingrediente puede encontrarse en tales pequeñas cantidades en la composición, que no afecte a las propiedades o a la utilidad farmacéutica de la composición.

Las composiciones que forman micelas según la presente invención pueden prepararse utilizando técnicas estándar mediante las cuales los ingredientes poliméricos requeridos y un fármaco hidrofóbico se mezclan a fondo o se entremezclan pueden utilizarse los procedimientos de mezcla mecánica, tales como los que se dan a conocer en los Ejemplos siguientes. La finalidad es obtener una mezcla a fondo de los ingredientes de la composición.

Los dispositivos inyectables como las jeringuillas pueden prepararse de forma que contengan las composiciones formadoras de micelas de la presente invención, utilizando cualquier técnica mediante la cual la composición se disponga en el interior del dispositivo inyectable, de forma que la composición se convierta en inyectable mediante éste. Por ejemplo, una composición de la presente invención puede disponerse en el interior del cilindro de una jeringa mediante medios mecánicos de extrusión.

Las composiciones de la presente invención pueden almacenarse durante períodos sustanciales de tiempo. Cuando un fármaco hidrofóbico se encuentra en una composición de la presente invención, se prefiere que la composición se conserve a una temperatura inferior a la ambiental de acuerdo con los parámetros de estabilidad del fármaco seleccionado.

Las composiciones de la presente invención pueden situarse en contenedores estériles para la formulación farmacéutica posterior. Dicho contenedor puede consistir en un vial precintado que preferentemente contendrá suficiente espacio para la posterior adición de un transportador acuoso, fisiológicamente aceptable. Así, las composiciones de la presente invención pueden utilizarse para la producción de micelas que contengan fármacos en el interior del contenedor mencionado anteriormente, después de la introducción del transportador acuoso. La disolución de la composición en el transportador, con la formación concomitante de las micelas conteniendo el fármaco, puede acelerarse mediante agitación (por ejemplo, agitando), aunque las composiciones de la presente invención se disolverán a lo largo del tiempo, sin agitación. La agitación vigorosa o a largo plazo o el tratamiento con ultrasonidos, no son necesarios.

Los procedimientos para la administración de las composiciones según la presente invención y de las suspensiones micelares conteniendo el fármaco, obtenidas a partir de dichas composiciones, pueden llevarse a cabo según procedimientos conocidos en la técnica. Las metodologías para la inyección de dichas composiciones o soluciones en un lugar seleccionado en el interior del organismo de un paciente, pueden seleccionarse y realizarse por un profesional médico.

Para las composiciones inyectables de la presente invención, la composición comprenderá uno o más polímeros formadores de micelas biocompatibles. Dichos polímeros formadores de micelas pueden consistir en cualquier polímero conocido en la técnica, incluyendo las referencias a las que se ha aludido anteriormente y en la patente WO 01/87345. Preferentemente, uno o más polímeros formadores de micelas en composiciones de la presente invención, consistirán en un copolímero dibloque apropiado para la formación de las micelas, tal como se da a conocer en la técnica o tal como se describe específicamente en la presente memoria. Las partes hidrofóbicas de dichos copolímeros dibloque pueden comprender uno o más polímeros hidrofóbicos, tales como poliésteres, polianhídridos, ácidos poliglicólicos, polibutirilactonas, polihidroxibutiratos, ácidos polilácticos y policaprolactona. La parte hidrofóbica del copolímero puede comprender uno o más polímeros hidrofóbicos distintos, al azar o en orientación de bloque. Preferentemente, la parte hidrofóbica de un copolímero tendrá un peso molecular de entre 200 y 5.000 aproximadamente.

Los polímeros preferidos que forman micelas descritos anteriormente pueden formar micelas a concentraciones micelares críticas muy bajas (CMC), lo que permite la carga de concentraciones altas de fármacos hidrofóbicos.

Las partes hidrofílicas preferidas de los copolímeros que forman micelas que pueden utilizarse en la presente invención tienen un peso molecular de aproximadamente 750 o superiores, hasta aproximadamente 8000. Preferentemente, el peso molecular será del orden de aproximadamente 1.000 ó 2.000-3.000 o 5.000. El más preferido es un peso molecular del polímero de aproximadamente 2.000, como la parte hidrofílica del polímero formador de micelas.

Los polímeros solubles en agua biocompatibles para utilizar en la presente invención incluyen cualquier polímero soluble en agua apropiado, capaz de fluidificar un polímero que forma micelas tal como se utiliza en la presente invención. Dichos polímeros solubles en agua incluyen plurónicos, que es un líquido o un sólido a temperatura ambiente, o poliésteres de bajo peso molecular tales como polímeros de los ácidos láctico o glicólico de peso molecular suficientemente pequeño para que el polímero sea un líquido o un semisólido a la temperatura ambiente (por ejemplo, alrededor de 20-30°C). Los polímeros solubles en agua preferidos para utilizar en la presente invención son óxidos polietilénicos de un peso molecular de aproximadamente 1.000 o inferior, incluyendo PEG y MePEG.

Las proporciones ponderales de los componentes hidrofóbicos e hidrofílicos de los polímeros que forman las micelas que se utilizan en la presente invención, pueden ajustarse para proporcionar un CMC deseado. La cantidad de polímeros solubles en agua que se utilizan en las composiciones de la presente invención, pueden ajustarse para alcanzar una consistencia deseada de la mezcla de la matriz resultante. Para la inyección, se prefiere que la cantidad del polímero soluble en agua sea tal que la mezcla resultante o matriz sea inyectable, tal como se define en la presente memoria. La cantidad de fármaco hidrofóbico que se incluye en la composición será tal que proporcione una cantidad deseada de las micelas cargadas con el fármaco, no excediendo preferentemente una cantidad que puede estar suficientemente distribuida en el interior de la composición que forma las micelas.

## Ejemplo 1

*Preparación del copolímero dibloque*

- 5 Los oligómeros de metoxipolietilen glicol (MePEG) de peso molecular 750 y 2.000 y el octoato estannoso se obtuvieron a partir de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), mientras que  $\epsilon$ -Caprolactona se obtuvo de Aldrich (Milwaukee, WI). El cloroformo y el diclorometano (DCM) fueron de grado HPLC (Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ).

- 10 Copolímeros de metoxipolietilen glicol (MePEG) y la poli( $\epsilon$ -caprolactona) se prepararon de la siguiente forma: Los oligómeros MePEG con pesos molecular de 750 y 2000 se combinaron con  $\epsilon$ -caprolactona en variadas proporciones ponderales para controlar el peso molecular final del copolímero. El peso total de los dos reactivos fue de 50 g. Los reactivos se dispusieron en un matraz de fondo redondo precintado con un tapón de cristal molido, que se sumergió en un baño de aceite mineral pesado calentado a 140°C. La temperatura se controló utilizando un controlador Dyna-Sense MK-1 (Scientific Instruments Inc., Skokie, IL). Los reactivos se agitaron utilizando una varilla de agitación magnética de 2,5 cm revestida con teflón. Una vez que los reactivos se mezclaron durante 30 minutos para producir un líquido homogéneo, 0,15 ml del octoato estannoso se añadieron al matraz. Se dejó que la reacción de polimerización se llevara a cabo durante 6 horas. Enfriando el polímero hasta la temperatura ambiente, finalizó la reacción.

## Ejemplo 2A

- 20 *Preparación de una formulación micelar de paclitaxel*

- 50 mg de paclitaxel (productos químicos Hauser), 380 mg de metoxipolietilenglicol (MePEG) (peso molecular 350) (Union Carbide Inc) y 570 mg de copolímero dibloque ácido poli-L-láctico-copolímero dibloque MePEG (Angiotech Pharmaceuticals, Vancouver, Canadá), se pesaron en un vial de vidrio de 20 ml y se agitaron a 50°C utilizando una espátula. La mezcla formó una composición miscible en la que se disolvió todo el fármaco. La mezcla se aspiró en una jeringuilla de 1 ml a través de una aguja de calibre 18 y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

- 30 El material céreo pudo inyectarse fácilmente a través de una aguja de calibre 21 sin comprometer la integridad de la composición. Cuando 100  $\mu$ l de la mezcla se inyectaron en 5 ml de agua, la mezcla se disolvió lentamente. No hubo precipitación de ninguno de los componentes. La formulación se autoensambló en las micelas con un tamaño de partícula de aproximadamente 10 nm de diámetro, tal como se muestra en la Figura 1. Esta solución tenía una concentración de paclitaxel de 1 mg/ml, casi 1.000 veces mayor que la solubilidad libre del fármaco en el agua.

## Ejemplo 2B

*Preparación de una formulación micelar alterna de paclitaxel*

- 40 Cincuenta mg de paclitaxel (productos químicos Hauser), 95 mg de metoxipolietilenglicol (MePEG) (peso molecular 350) (Union Carbide Inc.), 645 mg de copolímero dibloque ácido poli-L-láctico-copolímero dibloque MePEG (Angiotech Pharmaceuticals, Vancouver, Canadá), 95 mg cada uno de policaprolactona-co-metoxipolietilen glicol (conteniendo cada uno 17 unidades de etilenglicol en el MePEG conjugado a cualquier unidad de caprolactona (PCL1) o a 5 unidades (PCL5), se pesaron en un vial de vidrio de 20 ml y se agitaron a 50°C utilizando una espátula durante 5 a 10 minutos. La mezcla formó una composición miscible en la que se disolvió todo el fármaco. La mezcla se aspiró en una jeringuilla de 1 ml a través de una aguja de calibre 18 y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

- 50 El material céreo pudo inyectarse fácilmente a través de una aguja de calibre 21 sin comprometer la integridad de la composición. Cuando 100  $\mu$ l de la mezcla se inyectaron en 5 ml de agua, y ésta se acidificó a pH 1, la mezcla se disolvió lentamente y no hubo precipitación de ninguno de los componentes. La formulación se autoensambló en micelas.

## Ejemplo 3

- 55 *Inyección de la formulación micelar de paclitaxel a lo largo de los márgenes perivasculares de la arteria carótida de una rata, para el tratamiento de la restenosis*

- 60 Ratas Wistar que pesaban de 400 g a 500 g se anestesiaron con halotano. Se llevó a cabo una incisión vertical sobre la tráquea y se expuso la arteria carótida externa izquierda. El tejido conjuntivo alrededor de la arteria carótida común izquierda no se tocó. Se llevaron a cabo dos ligaduras alrededor de la arteria carótida externa y se realizó entre ellas una arteriotomía. Se introdujo un globo 2-French-Fogarty en la arteria carótida externa y se empujó a la arteria carótida común izquierda, inflándose con solución salina. El globo se hizo pasar por encima y por debajo a lo largo de toda la longitud de la arteria carótida tres veces, para estirar el vaso y denudar el endotelio. El globo se quitó y las ligaduras se desataron en la arteria carótida externa. Una composición micelar autoensambladora cargada con paclitaxel al 3%, basada en ácido poli-L-láctico-MePEG mezclado con MePEG 350 en una proporción ponderal de 60/40 (tal como se describe en el ejemplo 2A), se inyectó a través de un angiocatéter 24G entre un segmento distal de la arteria carótida común y el tejido conjuntivo circundante. Típicamente, se aplicaron entre 0,1 y 0,2 ml de pasta alrededor de la arteria en 4 inyecciones, para cubrir la circunferencia completa del vaso en una longitud de aproximadamente 1 cm. La herida se suturó entonces y los animales se recuperaron.

Utilizando este procedimiento se aplicaron varias dosis de una forma de dosificación polimérica del compuesto antirestenosis paclitaxel al lado perivascular de la arteria dañada, sin necesidad de exponer completamente la arteria (como se requiere para la aplicación de una película polimérica a la arteria). Las ratas toleraron bien este procedimiento de aplicación, sin que en el animal se apreciaran efectos secundarios. Este ejemplo demuestra un procedimiento no invasivo de aplicación de una formulación micelar autoensambladora de paclitaxel. En este ejemplo particular, se utilizó algo de cirugía invasora para aplicar el catéter globo. Sin embargo, en el hombre el catéter se aplicará desde un lugar distante y se prevé que la pasta se pueda aplicar, en éste, en la arteria dañada, mediante un angiocatéter sin exposición quirúrgica de la arteria dañada. No existió evidencia de toxicidad con este procedimiento de inyección, y no se observaron signos de precipitación del fármaco en el sitio de la inyección a lo largo de la arteria. Al cabo de dos semanas, los animales se examinaron respecto a la presencia de formulación residual o de toxicidad local, que indicara no biocompatibilidad. En todos los animales tratados no existió formulación residual en el sitio o ninguna evidencia de cualquier toxicidad en los animales. Claramente, el fármaco y la composición polimérica se disolvieron y se autoensamblaron en una formulación micelar del fármaco en el sitio arterial *in vivo*.

#### 15 Ejemplo 4

##### *Preparación de una formulación micelar autoensambladora de paclitaxel cargada con éste al 10%*

20 Cuarenta mg de paclitaxel (productos químicos Hauser), 108 mg de metoxipolietilenglicol (MePEG) (peso molecular 350) (Union Carbide Inc) y 252 mg de ácido poli-L-láctico-copolímero dibloque MePEG (Angiotech Pharmaceuticals, Inc. Vancouver, Canadá), se pesaron en un vial de vidrio de 20 ml y se agitaron a 50°C utilizando una espátula. La mezcla formó una composición miscible en la que se disolvió todo el fármaco. La mezcla se aspiró en una jeringuilla de 1 ml a través de una aguja de calibre 18 y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

25 El material céreo pudo inyectarse fácilmente a través de una aguja de calibre 21 sin comprometer la integridad de la composición. Cuando 100 µl de la mezcla se inyectaron en 5 ml de agua, la mezcla se disolvió lentamente. No hubo precipitación de ninguno de los componentes. La formulación se autoensambló en las micelas.

30 Aunque la invención anterior se ha descrito con algún detalle a partir de la ilustración y los ejemplos, con el fin de obtener claridad en la comprensión, para los expertos en la materia resultará evidente, a la luz de las enseñanzas de la presente invención, que pueden introducirse cambios y modificaciones en ella, sin apartarse del espíritu o del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Las patentes, las aplicaciones de éstas y las publicaciones que se refieren a la presente memoria, se incorporan en su totalidad como referencia.

35

40

45

50

55

60

65



# REIVINDICACIONES

1. Composición formadora de micelas que comprende:

a) uno o más fármacos hidrofóbicos

b) uno o más copolímeros de bloque, formadores de micelas, biocompatibles que comprenden una parte hidrofóbica y una hidrofílica; y,

c) uno o más polímeros, solubles en agua, de bajo peso molecular, biocompatibles,

en la que uno o más polímeros solubles en agua están presentes en una cantidad suficiente, de manera que la composición sea inyectable y semisólida, y en la que la parte hidrofóbica se selecciona de entre el grupo constituido por: un poliéster y un polianhídrido; y la parte hidrofílica es un óxido de polietileno.

2. Composición según la reivindicación 1, en la que la composición está sustancialmente libre de disolvente orgánico no polimérico.

3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que el bloque polimérico se selecciona de entre un grupo constituido por: ácido poliglicólico, polibutirilactona, polihidroxibutirato, ácido poliláctico y policaprolactona.

4. Composición según la reivindicación 3, en la que la parte hidrofóbica es un polímero que presenta un peso molecular de aproximadamente 200 a aproximadamente 5.000.

5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el óxido de polietileno se selecciona de entre el grupo constituido por polietilenglicol (PEG) y metoxipolietilenglicol (MePEG).

6. Composición según la reivindicación 5, en la que la parte hidrofílica es un polímero que presenta un peso molecular de por lo menos 750.

7. Composición según la reivindicación 6, en la que el peso molecular es inferior a aproximadamente 8.000.

8. Composición según la reivindicación 6, en la que el peso molecular es de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 5.000.

9. Composición según la reivindicación 6, en la que el peso molecular es de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 3.000.

10. Composición según la reivindicación 6, en la que el peso molecular es de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 2.000.

11. Composición según la reivindicación 6, en la que el peso molecular es de aproximadamente 2.000.

12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el polímero soluble en agua se selecciona de entre el grupo constituido por: óxido de polietileno, ácido poliláctico de peso molecular bajo, ácido poliglicólico de peso molecular bajo y un plurónico, en la que el polímero soluble en agua es un líquido o semisólido a temperatura ambiente.

13. Composición según la reivindicación 12, en la que el polímero soluble en agua es un óxido de polietileno.

14. Composición según la reivindicación 13, en la que el óxido de polietileno se selecciona de entre el grupo constituido por PEG y MePEG.

15. Composición según la reivindicación 13 ó 14, en la que el óxido de polietileno presenta un peso molecular de aproximadamente 1.000 o inferior.

16. Dispositivo para inyección de una sustancia en el cuerpo de un paciente en el que el dispositivo comprende una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para inyección.

17. Dispositivo según la reivindicación 16, en el que el dispositivo es una jeringuilla.

18. Dispositivo según la reivindicación 17, en el que la jeringuilla comprende además una cánula de aguja.

19. Procedimiento para la formación de micelas, que comprende un fármaco hidrofóbico en el que una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 se dispone en un medio acuoso.

20. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para la preparación de un medicamento para inyectar en un lugar del cuerpo del paciente, formándose las micelas en el lugar.

21. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para la preparación de un medicamento destinado a su administración a un paciente, para formar micelas que contengan un fármaco hidrofóbico en el interior del cuerpo del paciente.

22. Utilización según la reivindicación 21, en la que la administración es mediante inyección en un lugar en el interior del cuerpo del paciente, formándose las micelas en el lugar.

23. Composición formadora de micelas que comprende:

a) uno o más fármacos hidrofóbicos

b) uno o más polímeros formadores de micelas, biocompatibles; y

c) uno o más polímeros, solubles en agua, de bajo peso molecular, biocompatibles

en la que el polímero formador de micelas es un copolímero en bloque que comprende una parte hidrofóbica y una hidrofílica, comprendiendo la hidrofóbica un bloque polimérico seleccionado de entre el grupo constituido por un poliéster y un polianhídrido; y siendo la parte hidrofílica un óxido de polietileno que presenta un peso molecular de aproximadamente 750 o superior, y en la que la composición es semisólida e inyectable.

24. Composición según la reivindicación 23, en la que la parte hidrofóbica comprende un bloque polimérico seleccionado de entre el grupo constituido por: ácido poliglicólico, polibutirilactona, polihidroxibutirato, ácido poliláctico y policaprolactona.

25. Composición según la reivindicación 23 ó 24, en la que la parte hidrofóbica es un polímero que presenta un peso molecular de aproximadamente 200 a aproximadamente 500.

26. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en la que el polímero soluble en agua es un ácido poliláctico o poliglicólico de bajo peso molecular, soluble en agua; un polímero plurónico soluble en agua; o, un óxido de polietileno, en la que el polímero soluble en agua es un líquido o un semisólido a temperatura ambiente.

27. Composición según la reivindicación 26, en la que el polímero soluble en agua es un óxido de polietileno que presenta un peso molecular de aproximadamente 1.000 o inferior, seleccionado de entre el grupo constituido por PEG y MePEG.

28. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, en la que la cantidad de polímero soluble en agua en la composición, es suficiente para que la composición sea inyectable.

29. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 28, en la que la composición está sustancialmente libre de disolvente orgánico.

30. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 29, en la que la composición puede formar micelas en medio acuoso a una concentración micelar crítica (CMC) de aproximadamente 500  $\mu\text{M}$  o inferior.

31. Composición según la reivindicación 30, en la que la CMC es de aproximadamente 100  $\mu\text{M}$  o inferior.

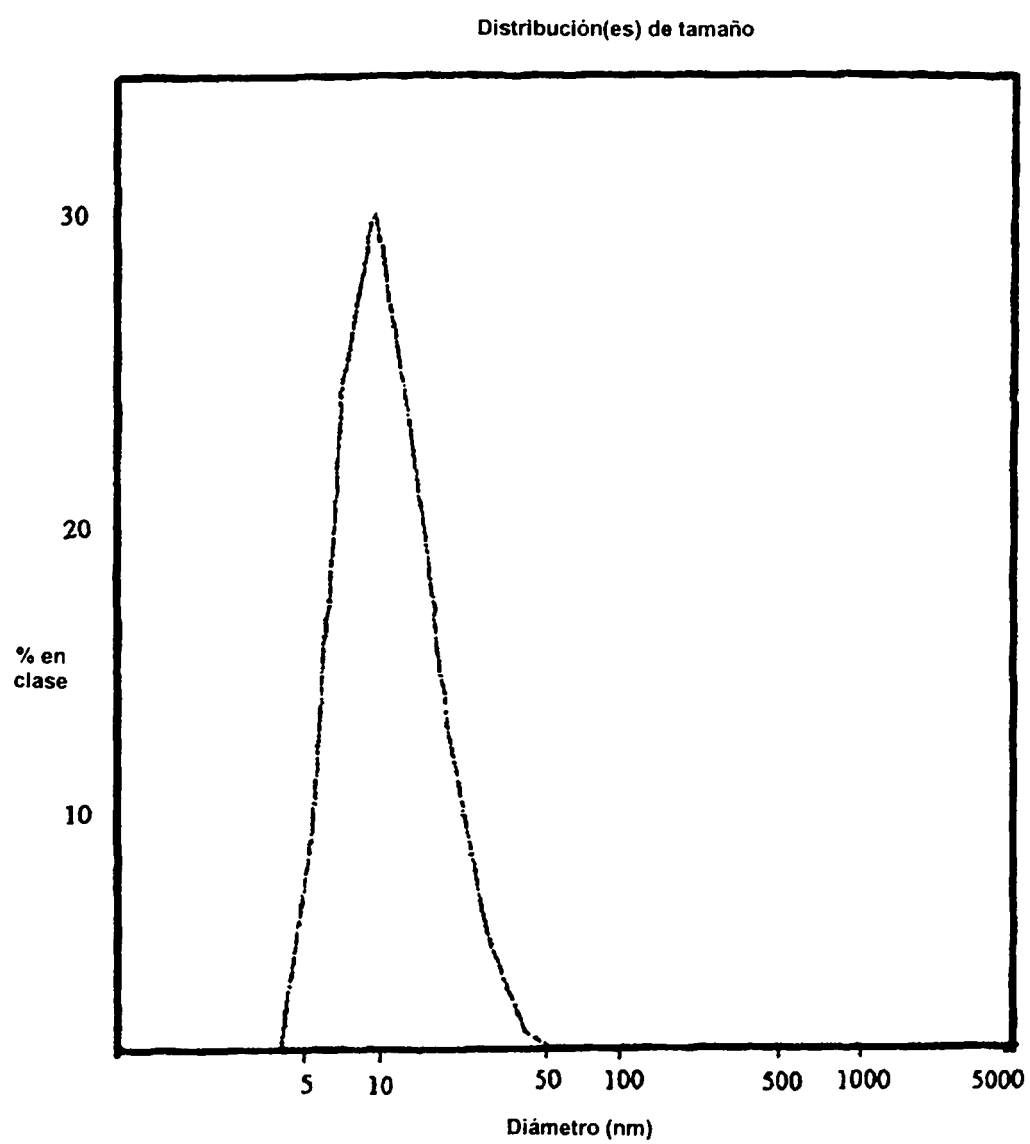
32. Composición según la reivindicación 30, en la que la CMC es de aproximadamente 50  $\mu\text{M}$  o inferior.

33. Procedimiento para la formación de micelas, que comprende un fármaco hidrofóbico, en el que una composición según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 32, se dispone en un medio acuoso, por lo que las micelas que comprenden el fármaco hidrofóbico se forman en el mismo.

34. Procedimiento según la reivindicación 33, en el que dicha disposición es *in vitro*.

35. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 32, para la preparación de un medicamento destinado a la formación de micelas que contienen un fármaco hidrofóbico *in vivo*.

36. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 32, para la preparación de un medicamento para su administración.



**Figura 1**