



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 323 141**

(51) Int. Cl.:

**A61K 47/48** (2006.01)    **A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 9/22** (2006.01)    **A61K 47/34** (2006.01)  
**A61K 9/19** (2006.01)    **A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 31/663** (2006.01)    **A61K 47/24** (2006.01)  
**A61K 47/20** (2006.01)    **A61K 31/704** (2006.01)  
**A61K 38/22** (2006.01)    **A61K 38/26** (2006.01)  
**A61K 38/31** (2006.01)

(12)

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05807464 .2**

(96) Fecha de presentación : **11.08.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1786400**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **23.05.2007**

(54) Título: **Composiciones farmacéuticas para el suministro por liberación controlada de compuestos biológicamente activos.**

(30) Prioridad: **12.08.2004 US 600907 P**

(73) Titular/es: **Quest Pharmaceutical Services  
Three Innovation Way, Suite 240  
Newark, Delaware 19711, US**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.07.2009**

(72) Inventor/es: **Yuhua, Li y  
Chien, Benjamin**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.07.2009**

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

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 farmacéuticas para el suministro por liberación controlada de compuestos biológicamente activos.

**5 1. Campo de la invención**

Esta invención se refiere al campo del suministro por liberación controlada de compuestos biológicamente activos y a composiciones y métodos útiles para el suministro por liberación controlada de compuestos biológicamente activos que contienen al menos un grupo básico.

**10 2. Antecedentes de la invención**

La capacidad para suministrar compuestos biológicamente activos de una forma controlada a lo largo de un período de tiempo es un desafío en desarrollo. El suministro por liberación controlada de compuestos biológicamente activos puede mejorar la biodisponibilidad protegiéndolos frente a la degradación *in vivo* y al mismo tiempo sustituir las múltiples inyecciones o infusiones continuas que son necesarias debido a la corta semivida de estos compuestos biológicamente activos. Una frecuencia de administración reducida podría mejorar la conformidad del paciente. Se han usado polímeros biodegradables durante más de tres décadas como vehículos farmacológicos en dispositivos implantables [Langer, R. y Chasin, M. (Eds) Polymers as Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, Nueva York, NY, 1990]. La ventaja de usar polímeros biodegradables como vehículos de suministro sostenido para compuestos biológicamente activos es que no es necesario retirarlos después de suministrar su dosis porque se hidrolizan en oligómeros o monómeros solubles no tóxicos. La velocidad de biodegradación depende de las propiedades físico-químicas de los polímeros incluyendo cristalinidad, hidrofobicidad, estructura química, peso molecular y distribución de pesos moleculares. Teóricamente, estas propiedades pueden diseñarse o confeccionarse para desarrollar sistemas de suministro de fármacos de una forma de liberación controlada y una duración de tratamiento deseada.

Se han descrito diversos compuestos biológicamente activos en la técnica anterior en combinación con polímeros biodegradables para lograr una liberación prolongada mediante el uso de polímeros apropiados en condiciones fisiológicas. El compuesto biológicamente activo en composiciones de la técnica anterior puede estar en forma de una molécula no cargada, complejo molecular, sal, éter, éster o amida [documentos US 6.528.080, 5.739.176, 5.077.049 y US 4.938.763]. Los ejemplos específicos de sales usadas en composiciones inyectables o implantables incluyen acetato, cloruro, citrato, maleato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, etc. Sin embargo, el éxito de dichas formulaciones se limita a unos pocos compuestos biológicamente activos que son estables y tienen un amplio intervalo de concentración sanguínea terapéutica, por ejemplo, leuprolida, gosorelina y rhGH. Si un compuesto biológico activo contiene grupos funcionales reactivos y tiene una ventana de concentración sanguínea terapéutica estrecha, ha sido enormemente desafiante el desarrollo con éxito de sistemas de suministro por liberación controlada para dicho compuesto biológico activo. Esto se debe principalmente a la inestabilidad de los compuestos biológicamente activos en los sistemas de suministro y el patrón de liberación no controlada de los compuestos biológicamente activos desde los sistemas de suministro, por ejemplo, un efecto en ráfaga al comienzo, a la mitad y al final de la liberación. Algunos compuestos biológicamente activos contienen grupos básicos (incluyendo aminas primarias, secundarias y terciarias) puedan representar graves obstáculos para el desarrollo con éxito de sistemas de suministro por liberación controlada usando polímeros biodegradables. Los compuestos pueden alterar (o catalizar) el proceso de hidrólisis del vehículo polimérico de una forma no controlada y/o reaccionar con los polímeros o sus productos de degradación para formar derivados farmacológicos de amida no deseados. La formación de estos derivados no sólo disminuye la dosis que se suministra realmente, sino que también puede causar efectos secundarios inesperados. La interacción/reacción entre un compuesto biológico activo y vehículos poliméricos puede producirse 1) durante la formulación, cuando los compuestos biológicamente activos se incorporan en el vehículo polimérico, tal como microencapsulación, moldeo por inyección, moldeo por extrusión, mezcla con soluciones poliméricas en disolvente orgánico, etc.; 2) durante el almacenamiento y 3) durante el proceso de biodegradación y la liberación de compuestos biológicamente activos *in vivo*.

La interacción/reacción entre compuestos biológicamente activos que contienen grupos funcionales básicos, es decir, aminas y polímeros, se describió durante el proceso de formación de micropartículas usando métodos de evaporación/extracción con disolvente en los que el compuesto biológico activo y el polímero se disolvieron/dispersaron en disolventes orgánicos [Krishnan M. y Flanagan DR., J Control Release. 3 nov 2000; 69 (2): 273-81]. Se formó una cantidad significativa de restos amida. Se mostraba claramente que los disolventes usados comúnmente para la fabricación de sistemas de suministro de fármacos de polímeros biodegradables podían permitir una reacción rápida entre el compuesto biológico activo y un polímero. En otro estudio, se describió que la degradación acelerada de polímeros por aminas orgánicas [Lin WJ, Flanagan DR, Linhardt RJ. Pharm Res. julio 1994; 11 (7): 1030-4.]. También se describió que la degradación de matriz polimérica que contiene sales farmacéuticas sencillas, por ejemplo, epirubicina HCl, se descubrió que acelera la degradación de los polímeros y posteriormente afecta al comportamiento de liberación de estas partículas [Birnbaum DT, Brannon-Peppas L. Molecular weight distribution changes during degradation and release of PLGA nanoparticles containing epirubicin HCl. J Biomater Sci. Polym Ed. 2003; 14 (1): 87-102]. Domb et al describieron que los fármacos que contienen aminas reactivas y sus sales en los medios de degradación acuosos también aceleran la degradación de polímeros biodegradables [Domb AJ, Turovsky L, Nudelman R., Pharm Res. junio 1994; 11 (6):865-8]. Tanto la reacción como la degradación catalizada son indeseables para el suministro por liberación controlada de compuestos biológicamente activos durante un periodo de tiempo prolongado.

Cuando se usan polímeros biodegradables tales como ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales y similares como los sistemas de suministro de fármaco, la biodegradación de polímeros (tales como polilactida y polilactida-co-glicolida, por ejemplo) conduce a la captación de agua y a la generación de canales acuosos o poros por los cuales los compuestos biológicamente activos pueden gotear (o difundirse hacia fuera) si se hacen solubles en agua. Además, la acumulación de productos de degradación de polímeros disminuye el pH dentro de las matrices poliméricas de degradación y se ha informado recientemente de valores de pH locales entre 1,5 y 4,7 (Na DH, Youn YS, Lee SD, Son MO, Kim WA, Peluca PP, Lee KC, Monitoring of peptide acylation inside degrading PLGA microspheres by capillary electrophoresis and MALDI-TOF mass spectrometry. J Control Release. 30 de octubre de 2003; 92(3):29-9; y las referencias allí citadas). El microentorno ácido dentro de

- 5 las matrices poliméricas puede inducir diversas reacciones de degradación química no deseadas, especialmente para  
10 los compuestos biológicamente activos que contienen grupos amina reactivos tales como péptidos y proteínas.

En la bibliografía de la técnica anterior se han revisado más ejemplos con respecto a la inestabilidad o reacción/interacción de los compuestos biológicamente activos y los polímeros durante la formulación, almacenamiento  
15 y liberación *in vivo* [Schwendeman SP., Recent advances in the stabilization of proteins encapsulated in injectable PLGA delivery Systems. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2002;19(1):73-98; Shina VR, Trehan A., Biodegradable microspheres for protein delivery. J Control Release. 31 de julio de 2003;90(3):261-80], todos los cuales se incorporan a este documento como referencia.

20 Algunos ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido tartárico, heparina, ácido ascórbico y sus sales no tóxicas se han descrito en la técnica anterior y se usan en diversos sistemas biodegradables de liberación controlada con potenciadores de la degradación de polímeros (solicitud de patente PCT WO 93/17668 (página 14, líneas 4-13) y Patente de Estados Unidos 4.675.189) (Columna 11, líneas 5-19). De esta manera, no se espera que dichos aditivos ácidos estabilicen los polímeros.

25 Se han investigado otros diversos enfoques para conseguir un suministro por liberación controlada de compuestos biológicamente activos que contienen grupos básicos reactivos. Sin embargo, a pesar de los tremendos esfuerzos de investigación, sólo unos pocos productos para el suministro por liberación controlada de compuestos biológicamente activos están disponibles en el mercado [véanse, por ejemplo las Patentes de Estados Unidos Nº 4.728.721 (*Leuprolide, Lupron Depot*); 4.938.763 (*Leuprolide, Eligard*); 5.225.205 (*Triptorelin Pamoate, TreIstar*); 4.767.628 (*Goserelin Acetate, Zoladex*); 5.538.739 (*Octreotide, SANDOSTATIN LAR*); 5.654.205 (*recombinant human growth hormone, Nutropin Depot*); 4.675.189; 5.480.656; 4.728.721].

30 Claramente, hay una necesidad de desarrollar un sistema de suministro nuevo y adecuado que estabilice los compuestos biológicamente activos, controle la degradación de los polímeros, limite el efecto ráfaga y mantenga la liberación del fármaco dentro de límites terapéuticos durante la duración del tratamiento. De esta manera, un objeto de esta invención es abordar las deficiencias indicadas anteriormente en la técnica anterior y proporcionar una composición farmacéutica para el suministro por liberación controlada de compuestos biológicamente activos a un sujeto que comprende:

- 40 a) un complejo de un compuesto biológicamente activo que tenga al menos un grupo básico funcional y un polianión derivado de hexahidroxiciclohexano que tenga al menos dos grupos funcionales cargados negativamente; y  
45 b) un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprenda un polímero biodegradable, insoluble en agua.

La presente invención proporciona también métodos para producir dichas composiciones farmacéuticas de liberación controlada y métodos de uso de las mismas.

## 50 Sumario de la invención

La presente invención proporciona composiciones y métodos para el suministro por liberación controlada de uno o más compuestos biológicamente activos a un sujeto. Específicamente, una composición farmacéutica para suministro por liberación controlada de compuestos biológicamente activos a un sujeto comprende: a) un complejo de un compuesto biológicamente activo que tiene al menos un grupo funcional básico y un polianión derivado de un hexahidroxiciclohexano que tiene al menos dos grupos funcionales cargados negativamente; y b) un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende un polímero biodegradable, insoluble en agua. Complejando un compuesto biológicamente activo con un polianión, el compuesto compacto, estable puede incorporarse en un sistema de dosificación de acción prolongada que tenga una ráfaga de liberación inicial y una curva de liberación de fármaco con el tiempo más deseable que la encontrada en la mayor parte de la técnica anterior.

Se ha encontrado sorprendentemente que los polianiones de la invención pueden reducir o prevenir la interacción/reacción entre los compuestos biológicamente activos que contienen grupos básicos y polímeros o sus productos de degradación formando complejos estables. Los ejemplos pueden tener una baja solubilidad en agua o fluido biológico. Preferiblemente, los complejos tienen también una baja solubilidad en los disolventes usados para preparar la forma de dosificación. Estas propiedades no sólo pueden estabilizar el compuesto biológicamente activo y ralentizar la degradación del polímero durante el proceso de formulación, sino también durante la liberación, reduciendo o evitando

la interacción/reacción entre el compuesto biológicamente activo y el polímero y/o sus productos de degradación. Más importante, estas propiedades pueden dar como resultado el suministro de compuestos biológicamente activos a partir de vehículos de polímero biodegradable con un perfil de liberación altamente deseable. Puede permitir el suministro continuo de un compuesto biológicamente activo a un sujeto durante períodos de tiempo prolongados, por ejemplo 5 desde semanas a meses para beneficiar al sujeto.

Por lo tanto, un objeto de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica para el suministro por liberación controlada de compuestos biológicamente activos a un sujeto que comprende: a) un complejo de un compuesto biológicamente activo que tiene al menos un grupo funcional básico y un polianión derivado de hexahidroxiciclohexano que tiene al menos dos grupos funcionales cargados negativamente; y b) un vehículo farmacéuticamente aceptable 10 que comprende un polímero biodegradable, insoluble en agua.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un grupo de compuestos biológicamente activos que contienen al menos un grupo funcional básico que podría aprovechar los sistemas de suministro por liberación controlada 15 sostenida.

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un grupo de polianiones que pueden formar un complejo estable con los compuestos biológicamente activos.

20 Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un proceso para preparar los complejos entre un compuesto biológicamente activo y un polianión de la invención.

Un objeto más de la presente invención es proporcionar un complejo que puede reducir o evitar la degradación 25 indeseable de polímeros por el compuesto biológicamente activo no sólo durante la formulación y almacenamiento sino también durante la degradación del polímero y la liberación del fármaco *in vivo*.

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un complejo que puede estabilizar el compuesto biológicamente activo no sólo durante la formulación y almacenamiento sino también durante la degradación del polímero y la liberación del fármaco *in vivo*. 30

Un objeto más de la presente invención es proporcionar un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende polímeros biodegradables, insolubles en agua, que tienen dispersado en su interior el complejo de compuesto biológicamente activo/polianión que presenta una liberación sostenida del compuesto biológicamente activo.

35 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéuticamente aceptable que tiene incorporado en su interior el complejo de compuesto biológicamente activo/polianión que pude liberar el compuesto biológicamente activo que ha retenido sus actividades biológicas.

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar una composición farmacéuticamente aceptable para usar 40 en aplicaciones médicas, tal como un suministro de fármaco, vacunación, terapia génica etc.

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar una composición farmacéuticamente aceptable adecuada 45 para administraciones oral o parenteral; administración a la mucosa; administración oftálmica subcutánea, inyección subcutánea, intraarticular o intramuscular; administraciones por inhalación y administraciones tópicas.

Estos y otros objetos de la presente invención resultarán evidentes después de leer la siguiente descripción detallada 50 de las realizaciones descritas.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para el suministro por liberación controlada de 55 compuestos biológicamente activos a un sujeto que comprende: a) un complejo de un compuesto biológicamente activo que tiene al menos un grupo funcional básico y un polianión derivado de hexahidroxiciclohexano que tiene al menos dos grupos funcionales cargados negativamente; y b) un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende un polímero biodegradable, insoluble en agua, y métodos de preparación y uso de dichas composiciones. Las 60 composiciones de la invención pueden prepararse en cualquier forma de administración farmacéutica convencional por el método conocido en la técnica. Los ejemplos no limitantes de las composiciones de la invención son soluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones, gotas, aerosoles, cremas, semisólidos, pastas, cápsulas, comprimidos, implantes sólidos o micropartículas. Las ventajas de las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen una ráfaga inicial baja y una liberación controlada estable de compuestos biológicamente activos *in vivo*. Esto puede permitir el suministro continuo de un compuesto biológicamente activo a un sujeto durante períodos de tiempo prolongados, por ejemplo de días a meses.

Los términos “un”, “uno” y “una”, como se usa en este documento, deben interpretarse como “uno o más” y “al 65 menos uno”.

La expresión “compuesto biológicamente activo” pretende incluir cualquier material que tenga propiedades de diagnóstico y/o terapéuticas incluyendo, aunque sin limitación, moléculas pequeñas, macromoléculas, péptidos, pro-

## ES 2 323 141 T3

teínas o enzimas. Los ejemplos no limitantes de las propiedades terapéuticas son propiedades antimetabólicas, anti-fúngicas, antiinflamatorias, antitumorales, antiinfecciosas, antibióticas, nutrientes, agonistas y antagonistas.

- Más específicamente, los compuestos biológicamente activos de la invención pueden ser cualquier compuesto capaz de formar un complejo con un polianión derivado de hexahidrociclohexano, en particular un compuesto que contiene un grupo básico donador de electrones tal como un átomo de nitrógeno básico, por ejemplo, una amina, imina o nitrógeno del anillo. Los compuestos biológicamente activos contienen preferiblemente una o más funcionalidades amina protonables expuestas, particularmente preferiblemente una pluralidad de dichos grupos. Los compuestos biológicamente activos útiles en la preparación del complejo estable de la invención incluyen, pero sin limitación,
- 5 doxorubicina, doxiciclina, diltiazam, ciclobenzaprina, bacitracina, noscapina, eritromicina, polimixina, vancomicina, nortriptilina, quinidina, ergotamina, benzatropina, verapamil, flunarizina, imipramina, gentamicina, kanamicina, neomicina, amoxicilina, amikacina, arbekacina, bambermicinas, butirosina, dibekacina, dihidroestreptomicina, fortimicina, isepamicina, micronimicina, netilmicina, paromicina, ribostamicina, rapamicina, sisomicina, estreptomicina y tobramicina, amikacina, neomicina, estreptomicina y tobramicina, pirimetamina, naltrexona, lidocaína, prilocaina, mepivacaína, bupivacaína, tetracaína, ropivacaína, oxitocina, vasopresina, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), prolactina, hormona luteinizante, hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), agonistas de LHRH, antagonistas de LHRH, hormonas del crecimiento (incluyendo humana, porcina y bovina), factor liberador de hormona del crecimiento, insulina, eritropoyetina (incluyendo todas las proteínas con actividad eritropoyética), somatostatina, glucagón, interleuquina,
- 10 interferón-alfa, interferón-beta, interferón-gamma, gastrina, tetragastrina, pentagastrina, urogastrona, secretina, calcitonina, encefalinas, endorfinas, angiotensinas, hormona liberadora de tirotropina (TRH), factor de necrosis tumoral (TNF), hormona paratiroides (PTH), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), heparinasa, factor de crecimiento endotelial vascular (VEG-F), proteína morfogénica ósea (BMP), hANP, péptido similar al glucagón (GLP-1), exenatida, péptido YY (PYY), renina, bradiquinina, bacitracinas, polimixinas, colistinas, tirocidina, gramicidinas, ciclosporinas (que incluyen análogos sintéticos y fragmentos farmacológicamente activos de las mismas), enzimas, citoquinas, anticuerpos, vacunas, antibióticos, anticuerpos, glicoproteínas, hormona folículo estimulante, kiotorfina, taftsin, timopoyetina, timosina, timoestimulina, factor humor tímico, factor tímico del suero, factores estimulantes de colonias, motilina, bombesina, dinorfina, neurotensina, ceruleína, uroquinasa, calicreína, análogos y antagonistas de sustancia P, angiotensina II, factor de coagulación sanguínea VII y IX, lisozima, gramicidinas, hormona estimulante de melanocitos, hormona liberadora de hormona tiroidea, hormona estimulante de tiroides, pancreozimina, colecistoquinina, lactógeno placentario humano, gonadotropina coriónica humana, péptido estimulante de la síntesis de proteínas, péptido inhibidor gástrico, péptido intestinal vasoactivo, factor de crecimiento derivado de plaquetas y análogos sintéticos y modificaciones y fragmentos farmacológicamente activos de los mismos.
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35

El término “polianión” como se define en este documento, pretende incluir cualquier molécula que contenga al menos dos o más grupos funcionales cargados negativamente. Los polianiones de la invención proceden de hexahidrociclohexano esterificando con grupos fosfato o sulfato capaces de formar complejos estables con los compuestos biológicamente activos. El mioinositol es uno de los nueve isómeros cis-trans conocidos del hexahidrociclohexano, una estructura con un anillo de 6 carbonos encontrada en abundancia en plantas y animales. Por ejemplo, el hexafosfato de inositol (InP<sub>6</sub>, ácido fítico) es un ingrediente natural de la dieta y constituye el 0,4-6,4% (p/p) de la mayoría de cereales, legumbres, frutos secos, semillas oleaginosas y soja. El núcleo de evidencia en expansión indica que muchas, si no todas, las células de mamífero contienen polifosfatos de inositol con 5 o más grupos fosfato. Por ejemplo, InP<sub>6</sub> se encuentra en la mayoría de células de mamífero, donde puede ayudar a regular diversas funciones celulares importantes. Se ha demostrado también que InP<sub>6</sub> funciona como un antioxidante quelando cationes divalentes tales como cobre y hierro, evitando la generación de especies de oxígeno reactivas sensibles a lesión celular y carcinogénesis. Algunos de los ejemplos de polianión de inositol incluyen, aunque sin limitación, fosfatos de inositol inferiores (es decir, pentafosfato de inositol, tetrafosfato de inositol, trifosfato de inositol, difosfato de inositol) y otros compuestos orgánicos polifosforilados, hexasulfato de inositol (InS<sub>6</sub>) y sulfatos de inositol inferiores. Los polianiones pueden ser ácidos o estar en forma de sal.

40

45

50

Los polianiones de al menos dos o más grupos cargados negativamente se prefieren especialmente, en particular, el hexafosfato de inositol (InP<sub>6</sub>, ácido fítico) y el hexasulfato de inositol (InS<sub>6</sub>).

55 La expresión “complejo estable” pretende referirse a un complejo física y químicamente estable que se forma tras la combinación apropiada de un compuesto biológicamente activo y un polianión en condiciones tales que se forma un complejo estable, por ejemplo, se mezclan soluciones acuosas del compuesto biológicamente activo y el polianión hasta que se forma el complejo. El complejo puede estar en forma de un sólido (por ejemplo, una pasta, gránulos, un polvo o un liofilizado) o la forma de polvo del complejo puede pulverizarse lo suficientemente fino para dispersarse homogéneamente en los vehículos poliméricos biodegradables. Este complejo típicamente toma la forma de un precipitado que se produce tras combinar preparaciones acuosas de un compuesto biológicamente activo y un polianión. Opcionalmente, pueden incorporarse uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en el complejo. Dichos excipientes pueden funcionar como estabilizadores para el compuesto biológicamente activo o su complejo.

60

65

Los ejemplos no limitantes incluyen bisulfito sódico, ácido p-aminobenzoico, tiourea, glicina, metionina, manitol, sacarosa, plietilenglicol (PEG) y similares.

## ES 2 323 141 T3

A modo de ejemplo, un antibiótico soluble (por ejemplo doxorubicina) puede disolverse en agua y una solución de InP6 puede añadirse al mismo. El complejo de fármaco:InP6 precipita. Los precipitados pueden lavarse y después separarse por centrifugación o filtración. El complejo separado se secó al vacío.

5 Como otro ejemplo, a una solución de un anestésico local (por ejemplo, clorhidrato de tetracaína) se le puede añadir una solución acuosa de InP6. El complejo fármaco:InP6 precipita.

Como otro ejemplo, a una solución de un péptido (por ejemplo, el péptido similar a glucagón 1 (GLP-1)) se le puede añadir una solución acuosa de InP6. El complejo péptido:InP6 precipita. Los precipitados pueden lavarse y 10 después separarse por centrifugación o filtración. El complejo separado se secó al vacío.

Como otro ejemplo, a una solución de una enzima (por ejemplo, lisozima) se le puede añadir una solución acuosa de InP6. El complejo enzima:InP6 precipita. El precipitado puede lavarse y después separarse por centrifugación o filtración. El complejo separado se secó al vacío.

15 El complejo estable entre un compuesto biológicamente activo y un polianión de la invención puede incorporarse en un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende polímeros biodegradables insolubles en agua, opcionalmente con algunos polímeros sintéticos y naturales que pueden usarse *in vivo*. El “polímero biodegradable insoluble en agua” pretende incluir también los polímeros que son insolubles o que se hacen insolubles en agua o fluido biológico a 37°C. Los polímeros pueden purificarse, opcionalmente para retirar monómeros y oligómeros usando técnicas conocidas en la técnica (por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 4.728.721). Algunos ejemplos no limitantes de los polímeros son polilactidas, poliglicolidas, poli (lactida-co-glicolidas), policaprolactonas, polidioxanonas, policarbonatos, polihidroxibutiratos, polialquilen oxalatos, polianhídridos, poliamidas, poliéster amidas, poliuretanos, poliacetales, poliortocarbonatos, polifosfatenos, polihidroxivaleratos, polialquilensuccinatos y polioortoésteres y copolímeros, 20 copolímeros de bloque, copolímeros ramificados, terpolímeros y combinaciones y mezclas de los mismos.

Adicionalmente, el polímero biodegradable insoluble en agua puede incluir polímeros protegidos terminalmente, no protegidos terminalmente o una mezcla de polímeros protegidos y no protegidos terminalmente. Un polímero protegido terminalmente se define generalmente como que tiene un grupo final carboxilo protegido. Un polímero no protegido se define clásicamente en la técnica, específicamente como que tiene grupos finales carboxilo libres.

35 Los pesos moleculares adecuados para los polímeros puede determinarlos una persona especialista habitual en la técnica. Los factores que pueden considerarse cuando se determinan pesos moleculares incluyen velocidad de degradación de polímero deseada, resistencia mecánica y velocidad de disolución del polímero en el disolvente. Típicamente, un intervalo adecuado de pesos moleculares de polímeros es de aproximadamente 2.000 Dalton a aproximadamente 150.000 Dalton con una polidispersidad de 1,1 a 2,8, dependiendo de qué polímero se seleccione para usar, entre otros factores.

40 Como se usa en este documento, la expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable” pretende incluir cualquier vehículo con propiedades sensibles al entorno (por ejemplo termosensible, sensible a pH, sensible eléctricamente, etc.), soluciones o suspensiones inyectables, partículas, películas, gránulos, cilindros, discos, microcápsulas, microesferas, nanoesferas, micropartículas, obleas, micelas, liposomas y otras configuraciones poliméricas conocidas usadas para el suministro de fármacos.

45 Los métodos para formar diversos vehículos poliméricos farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, se describen diversos métodos y materiales en las Patentes de Estados Unidos 6.410.044; 5.698.213; 6.312.679; 5.410.016; 5.529.914; 5.501.863; y en la publicación PCT Nº WO 93/46687; 4.938.763; 5.278.201; 5.278.202; EP 0.058.481; todas las cuales se incorporan a este documento como referencia.

50 De acuerdo con la invención, pueden producirse composiciones cuando el complejo compuesto biológicamente activo/polianión se dispersa en la matriz polimérica para formar implantes sólidos que pueden inyectarse o implantarse a un sujeto. Estos implantes pueden prepararse a partir del complejo de compuesto biológicamente activo/polianión de la invención, que opcionalmente contiene excipientes farmacéuticamente aceptables, usando técnicas convencionales de procesado de polímero en estado fundido, tales como, aunque sin limitación, extrusión, compresión y moldeo 55 por inyección, en las que se usan temperaturas elevadas (preferiblemente menores de 100°C) para fundir la matriz polimérica en la preparación del implante. Las preparaciones tales como implantes pueden realizarse en condiciones asépticas, o como alternativa por esterilización terminal por irradiación usando, aunque sin limitación, irradiación gama o esterilización con un chorro de electrones.

60 De acuerdo con una realización de la presente invención, la mezcla homogénea de complejos de compuesto biológico activo/polianión y polímeros puede prepararse mezclando en seco en cualquier aparato apropiado, por ejemplo, en un molino de bolas y a temperatura ambiente o incluso a una temperatura menor, por ejemplo, menor de 10°C. La proporción de los componentes en polvo puede variar dentro de un amplio intervalo, por ejemplo, del 0,1 al 30% en peso para el compuesto biológicamente activo, dependiendo de los efectos terapéuticos requeridos. La mezcla homogénea de complejos de compuesto biológicamente activo/polianión y polímeros puede prepararse también dispersando los complejos en la solución polimérica en un disolvente orgánico seguido de la retirada del disolvente orgánico por evaporación o liofilización. El sólido resultante puede pulverizarse en polvos finos.

## ES 2 323 141 T3

- De acuerdo con la invención, una vez que una mezcla dada se homogeniza bien, puede moldearse usando las técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, puede comprimirse progresivamente con calentamiento progresivo antes de moldearla. La proporción de compresión puede variar dependiendo de numerosos factores, tales como la geometría del aparato o el tamaño de grano de la mezcla en polvo. El control del precalentamiento y del cambio que experimenta 5 a medida que la mezcla progresiva es más crítico: dependiendo de la naturaleza de los productos a tratar (copolímero, compuesto biológicamente activo), se hacen todos los esfuerzos para mantener un gradiente de temperatura que no supera aproximadamente los 100°C. La temperatura inicial a la que se somete la mezcla en polvo puede ser de 25°C, mayor o menor, dependiendo de las circunstancias.
- 10 La temperatura de moldeo debe mantenerse tan baja como sea posible, preferiblemente sin que supere los 100°C y el límite superior de la temperatura está dictado por la naturaleza del compuesto biológicamente activo, que no debe experimentar deterioro. Una presión adecuada y una temperatura adecuada promueven la homogeneización perfecta de los ingredientes y, en particular, la distribución uniforme del complejo a través de una masa del copolímero puede determinarse fácilmente por experimentaciones sencillas.
- 15 Como alternativa, los polvos homogeneizados pueden moldearse por compresión a temperatura ambiente, similar a la preparación de un gránulo FTIR.
- 20 En una realización de la invención, un copolímero de D,L-lactida y glicolida con una proporción molar 20/50 de D,L-lactida a glicolida se disuelve en cloruro de metileno. A esta solución, se le añade fitato de tetracaína y se dispersa con una mezcladora de alta cizalla. La mezcla resultante se pone en un evaporador rotatorio y la mayor parte del cloruro de metileno se retira al vacío. La dispersión espesa resultante se vierte sobre una placa de vidrio para formar una película. La película obtenida de esta manera se funde y se moldea por compresión para dar una película 25 de aproximadamente 0,5 mm de espesor.
- 25 De acuerdo con la invención, como alternativa, los polvos homogeneizados pueden fundirse y extruirse por compresión o moldearse por inyección en diferentes formas de implantes sólidos, como se sabe en la técnica. La extrusión real puede realizarse mediante una boquilla de forma y dimensiones convencionales. La refrigeración del producto extruido se consigue mediante cualquier medio apropiado tal como aire frío estéril o gas o simplemente a través de 30 una pérdida de calor natural.
- 35 De acuerdo con la invención, estas formas de dosificación sólidas, por ejemplo, una fibra, varilla, película u oblaea pueden reducirse a formas microparticuladas por trituración o molienda. El producto extruido o moldeado descrito anteriormente, enfriado adecuadamente, se pulveriza entonces a una baja temperatura, preferiblemente una temperatura menor de 0°C o incluso mucho menor, por ejemplo -20°C. El producto pulverizado de esta manera puede someterse entonces a tamizado para obtener un tamaño de partícula deseado. Los tamaños de partícula preferidos pueden variar de 1 μm a 500 μm y estos sistemas de suministro de micropartículas pueden suspenderse en un vehículo de inyección farmacéuticamente aceptable convencional.
- 40 De acuerdo con otro aspecto de la invención, las formulaciones farmacéuticas parenterales particularmente eficaces y útiles de compuestos biológicamente activos pueden prepararse también en forma de soluciones o suspensiones de un polímero en un disolvente farmacéuticamente aceptable que contiene un complejo de fármaco/polianión dispersado o solubilizado. Por complejación con un polianión, los grupos reactivos en el compuesto biológicamente activo no están disponibles para interaccionar con el polímero en la solución. De esta manera, la estabilidad del compuesto 45 biológico activo en las composiciones de la presente invención se mejoró por complejación con los polianiones de la invención.
- 50 De esta manera, de acuerdo con la presente invención, sin embargo, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto biológicamente activo complejado un polianión y un polímero, para liberación prolongada del compuesto biológico activo, caracterizada por que la composición está en forma de una solución/suspensión inyectable que comprende:
- 55 (a) un complejo de un compuesto biológico activo que tiene al menos un grupo funcional básico y un derivado de hexahidroxiciclohexano que tiene al menos dos grupos funcionales cargados negativamente; y
- (b) un polímero biodegradable insoluble en agua;
- (c) un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable que es un disolvente para el polímero.
- 60 El compuesto biológico activo adecuado y el polianión son aquellos definidos anteriormente y los polianiones particularmente preferidos son aquellos que contienen al menos dos grupos fosfato o sulfato como se ha definido anteriormente, más preferiblemente InP6 o InS6.
- 65 La proporción molar de compuesto biológico activo a polianión en el complejo variará de 0,1:1 a 1:0,1 de acuerdo con la naturaleza del compuesto biológico activo y el polianión y el período de liberación de fármaco peptídico deseado.

## ES 2 323 141 T3

Puede emplearse cualquier polímero biodegradable adecuado, con la condición de que el polímero sea insoluble o se haga insoluble en el medio acuoso o el fluido corporal a 37°C. Los polímeros biodegradables adecuados son aquellos definidos anteriormente.

5 El tipo, peso molecular y cantidad de polímero biodegradable presente en las composiciones puede influir en la cantidad de tiempo en la que el compuesto biológicamente activo se libera desde el implante de liberación controlada. La selección del tipo, peso molecular y cantidad de polímero biodegradable presente en las composiciones para conseguir las propiedades deseadas del implante de liberación controlada puede realizarlas una persona especialista habitual en la técnica.

10 El disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable adecuado incluye, aunque sin limitación N-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, carbonato de propileno, caprolactama, triacetina, benzoato de bencilo, alcohol bencílico, lactato de etilo, triacetato de glicerilo, ésteres de ácido cítrico y polietilenglicoles, alcoxipolietilenoglicoles y acetatos de polietilenglicol, etc. o cualquier combinación de los mismos.

15 15 Los criterios para los disolventes orgánicos de polímeros biodegradables son que sean farmacéuticamente aceptables y miscibles para dispersarlos en un medio acuoso o un fluido corporal. El disolvente orgánico adecuado debe ser capaz de difundirse en un fluido corporal de manera que la composición líquida coagule o solidifique para formar un implante en su sitio. Pueden emplearse individualmente y/o mezclas de dichos disolventes, pudiendo determinarse 20 fácilmente la adecuabilidad de dichos disolventes por experimentación sencilla.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente un compuesto biológicamente activo en un intervalo del 0,1 al 40% p/v. En general, la carga de fármaco opcional depende del período de liberación deseado y de la potencia del compuesto biológicamente activo. Obviamente, para un compuesto biológicamente activo de baja potencia y un mayor período de liberación, pueden requerirse mayores niveles de incorporación.

30 La viscosidad de las composiciones en solución de la invención se determina mediante el peso molecular del polímero y el disolvente orgánico usado. Por ejemplo, cuando se usa poli(lactida-co-glicolida), la solución de poliéster en NMP tiene una menor viscosidad que en mPEG350. Típicamente, cuando se usa el mismo disolvente, cuanto mayor sea el peso molecular y la concentración del polímero, mayor será la viscosidad. Preferiblemente, la concentración del polímero en las soluciones está por debajo del 70% en peso. Más preferiblemente, la concentración del polímero en las soluciones es entre el 20 y el 50% en peso.

35 Preferiblemente, el complejo debe tener una baja solubilidad en el disolvente orgánico usado. Los grupos reactivos del compuesto biológicamente activo se unirán al polianión y, de esta manera, no están disponibles para interacción/reacción con el polímero o disolvente. Esto reduce en gran medida el riesgo de interacción/reacción desfavorable con el polímero y sus productos de degradación.

40 De acuerdo con una realización de la presente invención, una sal sencilla, cloruro de tetracaína, se mezcla con poli(DL-lactida-co-glicolida) 50/50 que tiene una solución de grupo terminal carboxi en NMP. Para los estudios *in vitro*, se añaden pequeñas gotas de la mezcla (aproximadamente 100 mg) a solución salina tamponada con fosfato. El fluido receptor se sustituye en los puntos temporales seleccionados por solución reciente y la solución de PBS retirada se analiza para determinar la concentración de fármaco usando métodos analíticos apropiados.

45 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se mezcla fitato de tetracaína con poli(DL-lactida-co-glicolida) 50/50 que tiene una solución de grupo terminal carboxi en NMP. El complejo farmacéutico se dispersó uniformemente en la solución de polímero. Para los estudios *in vitro*, se añaden pequeñas gotas de la mezcla (aproximadamente 100 mg) a la solución salina tamponada con fosfato. El fluido receptor se sustituye en los puntos temporales predefinidos con solución reciente y la solución de PBS retirada se analiza para determinar la concentración de fármaco usando métodos analíticos apropiados.

50 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se mezclaron fitato de octreotida y acetato de octreotida con poli(DL-lactida-co-glicolida) 50/50 que tenía una solución de grupo terminal carboxi en NMP y metoxipolietilenglicol 350. El complejo farmacéutico se dispersó uniformemente en las soluciones de polímero. Las composiciones se mantuvieron a temperatura ambiente y la estabilidad de la octreotida en la composición se controló mediante análisis por HPLC con el tiempo. La complejación de la octreotida con ácido fítico mejoró significativamente la estabilidad de la octreotida en la composición con el tiempo.

55 De acuerdo con otra realización de la presente invención, el fitato de octreotida y el acetato de octreotida se mezclaron con poli(DL-lactida-co-glicolida) 50/50 que tenía una solución de grupo terminal carboxi en NMP y metoxipolietilenglicol 350. El complejo farmacéutico se dispersó uniformemente en las soluciones poliméricas. Las composiciones se administraron por vía subcutánea en ratas Sprague-Dawley macho para formar un implante en su sitio. La liberación inicial de octreotida se determinó mediante la recuperación del implante a intervalos de tiempo predefinidos después de la administración y el análisis de la octreotida restante en el implante. La estabilidad de la octreotida durante la formulación y liberación se evaluó también. La complejación de octreotida con ácido fítico disminuyó significativamente la liberación inicial de octreotida y mejoró la estabilidad de la octreotida durante el proceso de liberación con el tiempo.

## ES 2 323 141 T3

La liberación de un compuesto biológicamente activo de estos implantes formados en su sitio seguirá las mismas reglas generales que la liberación de un fármaco a partir de un dispositivo polimérico monolítico. La liberación del compuesto biológicamente activo puede verse afectada por el tamaño y la forma del implante, la carga de compuesto biológicamente activo dentro del implante, factores de permeabilidad que implican al compuesto biológicamente activo y al polímero particular y la degradación del polímero. Dependiendo de la cantidad de compuesto biológicamente activo seleccionado para el suministro, los parámetros anteriores pueden ajustarlos un especialista en la técnica del suministro de fármacos para dar la velocidad y la duración de liberación deseadas.

La cantidad de composición en solución inyectable administrada típicamente dependerá de las propiedades deseadas del implante de liberación controlada. Por ejemplo, la cantidad de composición para solución inyectable puede estar influida por la cantidad de tiempo en la que se libera el compuesto biológicamente activo desde el implante de liberación controlada.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, las composiciones en forma de microesferas se producen encapsulando un complejo de compuesto biológicamente activo/polianión en un vehículo polimérico. El complejo de compuesto biológicamente activo/polianión puede encapsularse usando diversos polímeros biocompatibles y/o biodegradables que tienen propiedades únicas que son adecuadas para suministrar a diferentes entornos biológicos o para efectuar funciones específicas. La velocidad de disolución y, por lo tanto, el suministro del compuesto biológicamente activo se determinan por la técnica de encapsulación particular, composición del polímero, reticulación del polímero, espesor del polímero, solubilidad del polímero, tamaño y solubilidad del complejo de compuesto biológicamente activo/polianión.

El complejo de compuesto biológicamente activo/polianión a encapsular se suspende en una solución polimérica en un disolvente orgánico. La solución polimérica debe estar suficientemente concentrada para recubrir completamente el complejo de compuesto biológicamente activo/polianión después de que se añade a la solución. Dicha cantidad es una que proporciona una proporción en peso de complejo de compuesto biológicamente activo/polianión a polímero entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50, preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 30. El complejo de compuesto biológicamente activo/polianión debe mantenerse suspendido y no debe permitirse que se agregue cuando se recubre por contacto con el polímero.

Preferiblemente, el complejo debe tener una solubilidad muy baja en el disolvente orgánico usado. Los grupos reactivos del compuesto biológicamente activo se unirán al polianión y, de esta manera, no estarán disponibles para interaccionar con el polímero o el disolvente. Esto reduce en gran medida el riesgo de interacción desfavorable con el polímero.

Una solución polimérica del complejo de compuesto biológicamente activo/polianión, por lo tanto, puede someterse a diversas técnicas de microencapsulación, secado por pulverización, congelación por pulverización, emulsión y emulsión por evaporación del disolvente.

De acuerdo con una realización de la invención, el complejo de compuesto biológicamente activo/polianión se suspende en una solución polimérica en un disolvente orgánico. Los complejos o micropartículas suspendidos junto con el polímero y el disolvente orgánico se transfieren a un mayor volumen de una solución acuosa que contiene un emulsionante. En la solución acuosa, los complejos suspendidos se sumergen en la fase acuosa, donde el disolvente orgánico se evapora o se difunde del polímero. El polímero solidificado encapsula el complejo de compuesto biológico activo/polianión para formar una composición. El emulsionante ayuda a reducir la tensión superficial interfacial entre las diversas fases de la materia en el sistema durante la fase de endurecimiento del proceso. Como alternativa, si el polímero de encapsulación tiene alguna actividad superficial inherente, puede que no sea necesario añadir un agente tensioactivo diferente.

Los emulsionantes útiles para preparar el complejo de compuesto biológico activo/polianión encapsulado de acuerdo con esta invención incluyen poloxámeros y alcohol polivinílico, como se ejemplifica en este documento, tensioactivos y otros compuestos activos superficiales que pueden reducir la tensión superficial entre el complejo de compuesto biológico activo/polianión encapsulado con polímero y la solución.

Los disolventes orgánicos útiles para preparar las microesferas de la presente invención incluyen ácido acético, acetona, cloruro de metileno, acetato de metilo, cloroformo y otros disolventes no tóxicos que dependerán de las propiedades del polímero. Los disolventes deben elegirse de manera que solubilicen el polímero y finalmente no sean tóxicos.

Una realización preferida de esta invención es que la integridad del complejo de compuesto biológico activo/polianión se mantenga durante el proceso de encapsulación. La complejación se mantiene durante el proceso de suspensión usando un disolvente orgánico en el que el complejo de compuesto biológico activo/polianión tiene una solubilidad muy baja. Posteriormente, una vez que los complejos recubiertos se transfieren al disolvente acuoso, el rápido endurecimiento del vehículo polimérico y la encapsulación suficiente del complejo de compuesto biológico activo/polianión en la etapa anterior protege al material complejo de la disolución.

Los polímeros usados para encapsular el complejo de compuesto biológico activo/polianión pueden ser homopolímeros o copolímeros como se ha descrito anteriormente.

En otra realización, pueden ser ventajosas las microesferas recubiertas con polímero de doble pared. Las microesferas recubiertas con polímero de doble pared pueden producirse preparando dos soluciones poliméricas diferentes en cloruro de metileno u otro disolvente que pueda disolver los polímeros. [Véase Pekarek, K. J.; Jacob, J. S. and Mathiowitz, E. Double-Walled polymer microspheres for controlled drug release, *Nature*, 1994, 367, 258-260]. El

5 complejo de compuesto biológicamente activo/polianión se añade a una de las soluciones y se dispersa. Aquí, el complejo de compuesto biológicamente activo/polianión queda recubierto con el primer polímero. Después, la solución que contiene el complejo de compuesto biológicamente activo/polianión recubierto con el primer polímero se combina con la solución del segundo polímero. Ahora, el segundo polímero encapsula el primer polímero que está encapsulando el complejo de compuesto biológicamente activo/polianión. Idealmente, esta solución se sumerge después en 10 un mayor volumen de una solución acuosa que contiene un agente superficial activo o emulsionante. En la solución acuosa, el disolvente se evapora de las dos soluciones poliméricas y los polímeros precipitan para encapsular el complejo.

Aunque las formulaciones descritas anteriormente son fundamentalmente aquellas para las vías de administración 15 inyectable o implantable, el complejo de compuesto biológicamente activo/polianión de la invención puede usarse también en la fabricación de formulaciones administrables por vía oral, nasal o tópica.

De esta manera, de acuerdo con la presente invención, las composiciones que contienen el complejo de compuesto 20 biológico activo/polianión pueden administrarse a un sujeto donde se desee el suministro por liberación controlada del compuesto biológicamente activo. Como se usa en este documento, el término "sujeto" pretende incluir animales de sangre caliente, preferiblemente mamíferos, más preferiblemente seres humanos.

Como se usa en este documento, la expresión "administrado a un sujeto" pretende referirse a la dosificación, suministro o aplicación de una composición (por ejemplo, una formulación farmacéutica) a un sujeto por cualquier vía 25 adecuada para suministrar la composición a la localización deseada en el sujeto, incluyendo el suministro por administración oral, nasal inyección y/o implante subcutáneo, intramuscular, intraperitoneal, intradérmica, intravenosa, intraarterial o intratecal o por administración en las membranas de la mucosa o por suministro *in situ* para proporcionar la dosificación deseada de un compuesto biológicamente activo basado en parámetros conocidos para el tratamiento de diversas afecciones médicas con el compuesto biológico activo.

30 La expresión "suministro por liberación controlada" como se define en este documento, pretende referirse al suministro continuo de un agente farmacéutico *in vivo* durante un período de tiempo después de la administración, preferiblemente al menos varios días a semanas o meses. El suministro por liberación controlada sostenida del agente puede demostrarse por ejemplo mediante el efecto terapéutico continuo del agente con el tiempo (por ejemplo, para 35 GLP-1, el suministro sostenido del péptido puede demostrarse por reducciones de A1c continuadas en el tiempo). Como alternativa, el suministro sostenido del agente puede demostrarse detectando la presencia del agente *in vivo* con el tiempo.

Todos los libros, artículos y patentes a los que se hace referencia en este documento se incorporan en su totalidad 40 para referencia.

## Ejemplos

45 Los siguientes ejemplos ilustran las composiciones y métodos de la presente invención. Los siguientes ejemplos no deben considerarse limitaciones aunque deben enseñar meramente como preparar los sistemas de suministro de fármaco útiles.

### Ejemplo 1

#### 50 Preparación de fitato de doxorubicina (DOX-PA)

Se prepararon 2 mg/ml de solución de clorhidrato de doxorubicina (PM 578,98) en agua (3,45 mm) y 20 mg/ml de sal dipotásica de ácido fítico (PM 736,22) en agua (27,2 mM). A 100 ml de solución de clorhidrato de doxorubicina, 55 se le añadieron 2,1 ml de solución de ácido fítico mientras se agitaba la solución. La proporción esperada de ácido fítico a doxorubicina era de 1:6. La mezcla se centrifugó. El precipitado se lavó cuatro veces con agua y después se liofilizó. El rendimiento es de 187 mg (88,5%).

60

65

## ES 2 323 141 T3

La solubilidad del fitato de doxorrubicina se midió en agua desionizada, solución salina tamponada con fosfato (PBS, pH 7,4), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida (DMAC), *N*-metil-2-pirrolidona (NMP) y metoxipolietylenglicol 350 (mPEG). Los resultados se muestran en la tabla a continuación:

5

10

15

20

### Ejemplo 2

#### *Preparación de microesferas que contienen DOX-PA y DOX-HCl*

25

30

121 mg de complejo de DOX-PA se dispersaron en la solución de PLGA (DL5050 3A, Alkermes) en cloruro de metileno (DCM). La fase orgánica anterior se emulsionó en 500 ml de solución de PVA al 1,0% (p/v) que se pre-refrigeró en el refrigerador (~4°C). Se continuó agitando la emulsión durante 3 horas a TA para evaporar la DCM. Las microesferas endurecidas se recogieron decantando el sobrenadante, lavando tres veces con agua desionizada y después secando por congelación. Se obtuvieron microesferas rojizas. El contenido de fármaco en las microesferas es de ~5,1% según se determinó por HPLC.

Las microesferas que contenían DOX-HCl se prepararon usando DOS-HCl en lugar de DOX-PA usando el mismo procedimiento anterior.

35

### Ejemplo 3

#### *Preparación de fitato de doxorrubicina encapsulado*

40

45

50

El fitato de doxorrubicina preparado en el Ejemplo 1 se encapsula en ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) usando un método de emulsión doble. 1,4 mg de fitato de doxorrubicina se añaden a PLGA que contenía cloruro de metileno (0,6 g de PLGA/ml de disolvente; 20 ml). La mezcla se homogeneizó durante 30 segundos a 3.000 rpm usando un homogeneizador con una punta microfina. La suspensión resultante se transfiere a un tanque agitado (2.000 ml que contenía poli(alcohol vinílico) (PVA) al 1% y cloruro de metileno (4,5 ml). La solución se mezcla a 1.000 rpm durante 1 minuto. Las microesferas en la solución de PVA se precipitan por inmersión en agua destilada, se lavan y se filtran. Las microesferas se lavan después con agua destilada que contenía Tween al 0,1% para reducir la aglomeración y se secan con nitrógeno durante 2 días a 4°C.

### Ejemplo 4

#### *Preparación de fitato de tetracaína*

55

1,0 gramos de clorhidrato de tetracaína (3,33 mmol) se disolvieron en 40 ml de agua y con agitación vigorosa, se añadieron 20,5 ml de la solución de ácido fítico del Ejemplo 1. Después de 30 minutos más de agitación, el precipitado se centrifugó y se lavó con agua. Los productos finales estaban en forma de un polvo blanco. La solubilidad del complejo en diferentes tampones se muestra a continuación.

60

65

Disolventes	Solubilidad (mg/ml)
PBS (pH 7,4)	7,5
H <sub>2</sub> O (~pH 6,0)	4,5
Tampón acetato (pH 4,5)	2,7

## ES 2 323 141 T3

### Ejemplo 5

#### *Preparación de microesferas poliméricas que contienen tetracaína*

5 Se prepararon microesferas poliméricas (por ejemplo de polilactida-co-glicolida) (PLGA) mediante una técnica de emulsión única de aceite en agua (O/W). La PLGA se disolvió en cloruro de metileno (DCM). Para la encapsulación de tetracaína el fármaco se mezcló con la solución de PLGA en DCM. La solución o suspensión mixta se emulsionó en 500 ml de una solución de PVA al 0,5-1% p/v (PVA, hidrolizado al 88%, peso molecular medio de 31.000-50.000, Sigma-Aldrich) pre-refrigerada en el refrigerador a 4°C. La emulsión se agitó continuamente durante 3 horas a TA para evaporar el DCM. Las microesferas endurecidas se recogieron, se lavaron tres veces con agua desionizada y se secaron por congelación.

10 En el caso de la preparación de microesferas que contenían fitato de tetracaína (TCPA), se suspendieron 210 mg de TCPA en 5 ml de solución de PLGA. La suspensión se sonicó durante 10 minutos. Esta suspensión se añadió lentamente a la fase continua (solución de PVA al 1%) pre-refrigerada a 4°C mientras se agitaba. La emulsión se agitó continuamente durante 3 horas a temperatura ambiente para evaporar el DCM. Las microesferas endurecidas se recogieron, se lavaron tres veces con agua desionizada y después se secaron por congelación. La carga de tetracaína era de aproximadamente el 3,2%.

15 20 Se prepararon microesferas poliméricas que contenían clorhidrato de tetracaína (TC-HCl) de una manera similar sustituyendo TCPA por TC-HCl.

### Ejemplo 6

#### *Preparación de gránulos que contienen fitato de tetracaína*

25 Se prepararon gránulos implantables que contenían fitato de tetracaína por un proceso de moldeo por compresión. 249 mg de PLGA en polvo se mezclaron minuciosamente con 25,7 mg de fitato de tetracaína usando un mortero y una mano de mortero. Después, ~50 mg de la mezcla se moldearon usando una prensa Delta para formar un gránulo. Los gránulos que contenían clorhidrato de tetracaína se prepararon también para comparación.

### Ejemplo 7

#### *Preparación de implantes que contenían fitato de tetracaína*

30 35 40 2,56 gramos de poli(lactida-co-glicolida) (PLGA) (RG504H de Boehringer-Ingelheim) se disuelven en 7,73 gramos de cloruro de metileno. A esta solución, se le añaden 256 mg de fitato de tetracaína y se dispersan con una mezcladora de alta cizalla.

45 La mezcla resultante se pone en un evaporador rotatorio y la mayor parte del cloruro de metileno se retira al vacío. La dispersión espesa resultante se vierte en una placa de vidrio y se extiende con una paleta ajustable situada a 0,7 mm.

50 55 La película obtenida de esta manera se funde y se moldea por compresión a 80°C para dar una película de aproximadamente 0,5 mm de espesor. La película se incuba en solución salina tamponada con fosfato (que contiene ácido sódico al 0,02%) a un pH de 7,4 y a 37°C, y la solución tampón se ensayó periódicamente mediante UV para determinar la cantidad de tetracaína liberada.

55 60 Pueden fabricarse implantes moldeados similares usando, en lugar de tetracaína, otro compuesto biológicamente activo que contenga al menos un grupo funcional básico.

### Ejemplo 8

#### *Formulaciones inyectables de fitato de tetracaína y su liberación in vitro*

65 70 75 40% (p/v) de poli(DL-lactida-co-glicolida) (PLGA) que tenía una solución de grupo carboxi terminal en NMP se prepara disolviendo 160 mg de PLGA (RG503H de Boehringer-Ingelheim) en 0,4 ml de NMP. 39,9 mg de fitato de tetracaína se mezclan con la solución polimérica por introducción mediante una jeringuilla. Pequeñas gotas de la mezcla (aproximadamente 100 mg) se añaden a la solución salina tamponada con fosfato a pH 7,4. El fluido receptor se sustituye en los puntos temporales seleccionados con solución reciente y la solución de PBS retirada se analiza para determinar la concentración de fármaco usando detección UV a 280 nm.

## ES 2 323 141 T3

### Ejemplo 9

#### *Preparación del complejo de lidocaína con ácido fítico*

5 Se disuelve 1,0 g de clorhidrato de lidocaína (3,69 mmol) en 400 ml de agua y con agitación vigorosa, se añaden 28,8 ml de la solución de fitato del Ejemplo 1. Después de 30 minutos, el pH se ajusta a 3,5 con una solución de HCl 0,1 N. Después de otros 30 minutos de agitación, el precipitado se filtra y se lava 4 veces con agua. El producto final se liofiliza.

10 Ejemplo 10

#### *Preparación del complejo de amoxicilina con ácido fítico*

15 Se disuelven 1,0 g de clorhidrato de amoxicilina (2,74 mmol) en 400 ml de agua y con agitación vigorosa, se añaden 21,3 ml de la solución de fitato del Ejemplo 1. Después de 30 minutos, el pH se ajusta a 3,5 con una solución de HCl 0,1 N. Después de 30 minutos más de agitación, el precipitado se filtra y se lava 4 veces con agua. El producto final se liofiliza.

20 Pueden fabricarse complejos similares usando en lugar del clorhidrato de amoxicilina otros compuestos que contienen al menos un grupo básico.

25 Ejemplo 11

#### *Preparación del complejo de octreotida con ácido fítico*

Se preparó una solución de 20 mg/ml de octreotida disolviendo 215 mg de octreotida en 10,75 ml de agua. 5 ml de esta solución se mezclaron con 1,45 ml de solución de PA (al 1%, p/v) a pH 3,12. La mezcla se agitó con formación de 30 vórtice durante 1 minuto y después la mezcla se puso en un rotador para mezclarla durante una hora más. El complejo se separó por centrifugación y se enjuagó con agua una vez. El producto precipitado se secó por congelación durante 48 horas. El producto final se obtuvo en forma de un polvo blanco.

35 Ejemplo 12

#### *La estabilidad de la octreotida en formulaciones inyectables*

Se prepararon formulaciones inyectables de octreotida dispersando octreotida en una solución polimérica en un 40 disolvente apropiado. Por ejemplo, poli(DL-lactida-co-glicolida) (PLGA) que tenía una proporción 50/50 de lactida a glicolida (PLG DL2.5A de Alkernes), se disolvió en N-metil-2-pirrolidona (NMP), o metoxipolietilenglicol (mPEG), o dimetiléter de polietilenglicol (PEGDM) para dar una solución al 40% en peso. Las formulaciones inyectables se prepararon dispersando fitato o acetato de octreotida en las soluciones poliméricas. La mezcla se mezcló minuciosamente hasta que se obtuvo una suspensión o solución uniforme. Se prepararon seis formulaciones inyectables como se muestra a continuación.

50	<b>Soluciones poliméricas</b>	<b>Carga Diana</b>	<b>Forma de Sal</b>	<b>Fármaco</b>	<b>PLGA / Sol. (mg)</b>
				(mg)	
	40% 5050DL2.5A/60% NMP	50 mg/ml	Acetato	20	455
55	40% 5050DL2.5A/60% NMP	50 mg/ml	Fitato	20	445
	40% 5050DL2.5A/60% mPEG	50 mg/ml	Acetato	20	450
	40% 5050DL2.5A/60% mPEG	50 mg/ml	Fitato	20	430
60	40% 5050DL2.5A/60% PEGDM	50 mg/ml	Acetato	20	445
	40% 5050DL2.5A/60% PEGDM	50 mg/ml	Fitato	20	440

**Nota:** mPEG: metoxipolietilenglicol 350; NMP: N-metilpirrolidinona; PEGDM: dimetiléter de polietilenglicol

## ES 2 323 141 T3

La estabilidad de la octreotida en las formulaciones inyectables anteriores a temperatura ambiente se controló por HPLC y los resultados se muestran en la tabla a continuación. La complejación de la octreotida con ácido fítico evitó completamente la degradación y/o acilación de la octreotida en soluciones de PLGA en mPEG y PEGDM, mientras que se observó una ligera degradación de la octreotida en las soluciones de PLGA en NMP a temperatura ambiente con el tiempo. Cuando se usó acetato de octreotida, una cantidad significativa de la octreotida se degradó o se hizo reaccionar después de tres días a temperatura ambiente. En el caso de la solución de PLGA en NMP, casi el 100% de la octreotida se degradó o aciló. Por lo tanto, el fitato de octreotida sería la forma preferida para preparar formulaciones estables que contienen el péptido.

Tiempo (h)	% de octreotida intacta					
	NMP/Ac	NMP/Pa	mPEG/Ac	mPEG/Pa	PEGDM/Ac	PEGDM/Pa
0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
0,5	95,5	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
1	92,4	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
3	90,0	99,0	100,0	100,0	100,0	100,0
5	58,0	100,0	100,0	100,0	95,0	100,0
24	15,4	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
72	0,8	80,4	40,2	100,0	69,9	100,0
120	0,0	81,5	64,0	100,0	32,7	100,0
168	0,0	85,0	32,5	100,0	58,8	100,0
288	0,0	81,1	53,9	100,0	24,4	100,0

**Nota:** mPEG: metoxipolietilenglicol 350; NMP: N-metilpirrolidinona; PEGDM: dimetiléter de polietilenglicol; /Ac: octreotida en forma de acetato; /Pa: octreotida en forma de fitato

### Ejemplo 13

#### La estabilidad de la octreotida en formulaciones inyectables

Polí(DL-lactida-co-glicolida) (PLGA) que tenía una proporción 50/50 de lactida a glicolida (DL2.5A de Alkermes) se disolvió en N-metil-2-pirrolidinona (NMP), o metoxipolietilenglicol (mPEG) para dar una solución al 40% en peso. Las soluciones poliméricas inyectables se prepararon dispersando el fitato o acetato de octreotida. La mezcla se mezcló minuciosamente hasta que se obtuvo una suspensión o solución uniforme. Las formulaciones inyectables se prepararon como se muestra a continuación.

Formulación	Carga Diana	Forma de Sal	Fármaco (mg)	PLGA/Sol. (mg)
40% 5050DL2.5A / 60% NMP	50 mg/ml	Fitato	20	445
40% 5050DL2.5A / 60% NMP	50 mg/ml	Acetato	20	455
40% 5050DL2.5A / 60% NMP	50 mg/ml	Citrato	24	455
40% 5050DL2.5A / 60% PEG350	50 mg/ml	Fitato	20	450

**Nota:** mPEG: metoxipolietilenglicol 350; NMP: N-metilpirrolidinona.

## ES 2 323 141 T3

La estabilidad de la octreotida en las formulaciones inyectables anteriores a temperatura ambiente se controló por HPLC y los resultados se muestran en la tabla a continuación. Parece que tanto las formas de sal de octreotida como el disolvente afectan a la estabilidad de la octreotida. En términos de la estabilidad de la octreotida, se prefiere mPEG respecto a NMP y la forma de complejo de fitato de octreotida se prefiere en lugar o por encima de la sal acetato y citrato de octreotida.

	<b>Puntos temporales (h)</b>	<b>% de octreotida intacta</b>			
		<b>NMP/Ac</b>	<b>mPEG/Ac</b>	<b>NMP/Ca</b>	<b>mPEG/Pa</b>
10	0	100,0	100,0	100,0	100,0
15	1	79,8	100,0	94,9	100,0
	5	43,7	100,0	57,7	
20	24	16,1	82,2	41,5	100,0
	72	0,0	68,2	24,8	
25	168	0,0	54,5	13,5	100,0
	336	0,0	37,4	0,0	100,0
	504	0,0	28,5	0,0	100,0

**Nota:** mPEG: metoxipolietilenglicol 350; NMP: N-metilpirrolidinona; /Ac: octreotida en forma de acetato; /Ca: Octreotida en forma de citrato; /Pa: octreotida en forma de fitato.

### Ejemplo 14

#### *Liberación inicial de octreotida in vivo en ratas*

Se disolvió poli(DL-lactida-co-glicolida) (PLGA) en N-metil-2-pirrolidona (NMP) o metoxipolietilenglicol (mPEG) para dar una solución al 40% en peso. Las formulaciones inyectables se preparan por dispersión de fitato 40 o acetato de octreotida. La mezcla se agitó minuciosamente hasta que se obtuvo una suspensión o solución uniforme. Las formulaciones inyectables preparadas se muestran en la tabla a continuación. Estas formulaciones de octreotida 45 (de aproximadamente 100  $\mu$ l) se administraron por vía subcutánea en el lomo de las ratas macho Sprague-Dawley. La liberación de octreotida se determinó por recuperación del implante a intervalos de tiempo predefinidos (30 min para el grupo G y 24 h para los grupos A a F) después de la administración y análisis de la octreotida restante en el implante. También se evaluó la estabilidad de la octreotida durante la formulación y liberación.

50 (Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ID nº	Formulación	Contenido de fármaco (%)	Tiempo	Degradación de recogida	Liberación media
A	OCT/Pa en 5050 DL2,5A 40%/mPEG 60%	4,36	24	0,00	10,82 ± 7,10
B	OCT/Ac en 5050 DL2,5A 40%/mPEG 60%	4,16	24	20,60 ± 1,53	47,01 ± 6,91 (34,47 ± 8,51)*
C	OCT/Pa en 5050 DL3A 40%/mPEG 60%	4,37	24	0,00	62,08 ± 10,94
D	OCT/Pa en 5050 DL3A 40%/NMP 60%	4,36	24	12,67 ± 2,52	72,52 ± 3,06
E	OCT/Pa en 5050 DL2,5A 40%/NMP 60%	4,35	24	10,00	63,41 ± 5,97
F	OCT/Ac en 5050 DL2,5A 40%/NMP 60%	4,26	24	28,81 ± 3,45	28,82 ± 5,02 (44,12 ± 3,94)*
G	OCT/Pa en 5050 DL2,5A 40%/mPEG 60%	4,60	0,5	0,00	3,29 ± 7,73

**Nota:** mPEG: Metoxipolietilenglicol 350; NMP: N-metilpirrolidinona; OCT: Octreotida; OCT/Ac: acetato de octreotida; OCT/Pa: fitato de octreotida.

\*Incluyendo picos de degradación.

Las formulaciones A y G son similares con un contenido de fármaco ligeramente superior para G, pero los animales se recogieron y se recuperaron los implantes a diferentes puntos de tiempo. Los resultados parecen mostrar la liberación gradual de octreotida a lo largo de tiempo. La octreotida liberada de los implantes era aproximadamente el  $3,29 \pm 7,73\%$  en el grupo G a las 0,5 horas y el  $10,82 \pm 7,10\%$  en el grupo A a las 24 horas post-administración. En comparación con la formulación B, la formación de complejos de octreotida con ácido fítico mejoraba significativamente tanto la liberación inicial como la estabilidad del péptido en la formulación y los procesos de liberación. Los resultados también mostraban que el mPEG era un disolvente preferido sobre la NMP en términos de estabilidad de la octreotida. La NMP parece ser un disolvente mejor tanto para la octreotida como para el PLGA que puede promover la reacción de acilación entre la octreotida y el PLGA o sus productos de degradación.

Los resultados sobre la estabilidad de la octreotida en vehículo de PLGA/NMP se correlacionan con los obtenidos *in vitro* (remítase a los ejemplos 13 y 14). Sin embargo, la velocidad de degradación/reacción parecía más lenta *in vivo* que *in vitro* (30% frente al 85% después de 24 h). Esta diferencia podría explicarse por el hecho de que el implante se formaba rápidamente después de la administración por disipación del disolvente NMP hacia los tejidos circundantes de los animales. La disipación del disolvente podía dar como resultado el aumento de la viscosidad del vehículo o la solidificación del PLGA, conduciendo a una velocidad de reacción más lenta entre la octreotida y el PLGA o sus productos de degradación. Sin embargo, la disipación del disolvente era un proceso lento ya que todavía podía detectarse una cantidad significativa de NMP (de hasta el 35%) en el implante 24 horas después de la administración.

## ES 2 323 141 T3

Esto indica que el disolvente residual puede estar atrapado en el implante durante mucho más tiempo del deseado. Por lo tanto, el uso de un compuesto biológicamente activo en su forma más estable es muy importante para desarrollar una formulación beneficiosa.

5

### Ejemplo 15

#### *Liberación in vivo de octreotida en ratas*

10 Se prepararon las formulaciones inyectables por dispersión de fitato de octreotida en solución de poli(DL-lactida-co-glicolida) (PLGA) en mPEG350. La mezcla se agitó minuciosamente hasta que se obtuvo una suspensión uniforme. Las formulaciones inyectables preparadas se muestran en la tabla a continuación. Estas formulaciones de octreotida (de aproximadamente 100  $\mu$ l) se administraron por vía subcutánea en el lomo de ratas macho Sprague-Dawley. La liberación de la octreotida se determinó por recuperación del implante a intervalos de tiempo predefinidos después de  
15 la administración y análisis de la octreotida restante en el implante. También se evaluó la estabilidad de la octreotida durante la formulación y liberación.

20	ID nº	Formulación	Contenido de fármaco (%)	Tiempo de recogida	Liberación media	Desviación típica
25	A	OCT/Pa en 5050 DL2,5A 40%/mPEG 60%	3,9	24	11,1	1,7
30	B	OCT/Ac en 5050 DL2,5A 40%/mPEG 60%	3,9	24	14,0	4,2
35	C	OCT/Pa en RG752S 50%/mPEG 50%	10,8	24	0,4	2,0
40	D	OCT/Pa en RG752S 45%/mPEG 55%	10,7	24	1,5	2,7
45	E	OCT/Pa en RG752S 40%/mPEG 60%	10,8	24	3,8	4,5

**Nota:** mPEG: Metoxipolietenglicol 350; NMP: OCT: Octreotida; OCT/Pa: fitato de octreotida. 5050DL2,5A: poli(lactida-co-glicolida) con lactida al 50% de Alkermes; RG752S: poli(lactida-co-glicolida) con lactida al 75% de Boehringer Ingelheim (BI).

60 La liberación inicial de OCT de las formulaciones A y B era del  $11,1 \pm 1,7\%$  y del  $14,0 \pm 4,2\%$  respectivamente, mientras que de las formulaciones C, D y E eran del  $0,4 \pm 2,0\%$ ,  $1,5 \pm 2,7\%$  y  $3,8 \pm 4,5\%$ , respectivamente. Aunque la diferencia no era estadísticamente significativa, parece existir una tendencia de que la liberación inicial de OCT aumenta con la disminución de la concentración de polímero. Además, la OCT era estable durante el proceso de formulación y la liberación *in vivo* en estas formulaciones.  
65

## ES 2 323 141 T3

### Ejemplo 16

#### *Preparación del complejo de péptido similar a glucagón 1 (GLP-1) con ácido fítico*

5 Se disolvieron 50 mg de acetato de GLP-1 (Pm 3297,7, 0,0152 mmol) en 5 ml de agua y con agitación enérgica, se añadieron 1,01 ml de solución de ácido fítico al 1% a pH 3,2 (una proporción molar de GLP-1:fitato = 1:1). Después de otros 30 min de agitación, la mezcla se centrifugó. El sobrenadante se retiró por decantación y el precipitado se aclaró dos veces con agua y después se secó por congelación. El producto final estaba en forma de un polvo blanco.

### 10 Ejemplo 17

#### *Preparación del complejo de péptido similar a glucagón 1 (GLP-1) con hexasulfato de inositol (InS6)*

15 Se disolvieron 50 mg de acetato de GLP-1 (Pm 3297,7, 0,0152 mmol) en 5 ml de agua y con agitación enérgica, se añadieron 1,35 ml de una solución de hexasulfato de inositol potásico (InS6) al 1% a pH 1,0 (una proporción molar de GLP-1:InS6 = 1:1). Después de otros 30 min de agitación, la mezcla se centrifugó. El sobrenadante se retiró por decantación y el precipitado se aclaró dos veces con agua y después se secó por congelación. El producto final estaba en forma de un polvo blanco.

### 20 Ejemplo 18

#### *Preparación del complejo de PYY con ácido fítico*

25 Se disolvió 1,0 g de acetato de PYY (0,247 mmol) en 100 ml de agua y con agitación enérgica, se añadieron 11,5 ml de la solución de fitato del Ejemplo 1 (una proporción molar de PYY fitato = 1:1). Después de otros 30 min de agitación, el precipitado se filtró y se lavó 4 veces con agua. El producto final se liofilizó.

### 30 Ejemplo 19

#### *Preparación de fitato de lisozima*

35 Se disolvieron 100 mg de lisozima (7,1  $\mu$ mol) en 40 ml de agua y con agitación enérgica se añadieron 3,1  $\mu$ l de la solución de fitato del Ejemplo 1. Después de otros 30 min de agitación, el precipitado se filtró, se lavó 4 veces con agua y se liofilizó. Se obtuvo el producto final en forma de un polvo blanco.

40 Pueden fabricarse complejos similares mediante el uso, en lugar de lisozima, de péptidos/proteínas de origen natural o sus análogos sintéticos.

45

50

55

60

65

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica que comprende:

- 5        a) un complejo de un compuesto biológicamente activo que tiene al menos un grupo funcional básico y un polianión derivado de hexahidroxiciclohexano que tiene al menos dos grupos funcionales cargados negativamente; y  
10      b) un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende un polímero biodegradable, insoluble en agua.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la que el derivado de hexahidroxiciclohexano tiene al menos dos grupos fosfato.

15      3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la que el derivado de hexahidroxiciclohexano tiene al menos dos grupos sulfato.

20      4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la que el hexahidroxiciclohexano se selecciona entre el grupo que consiste en cis-inositol, epi-inositol, alo-inositol, neo-inositol, mio-inositol, muco-inositol, escilo-inositol, L-(-)-quiero-inositol y D-(+)-quiero-inositol.

25      5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la que el hexahidroxiciclohexano es un derivado de mio-inositol.

30      6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 en la que el derivado de mio-inositol tiene al menos dos grupos fosfato o sulfato.

35      7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 en la que el derivado de mio-inositol es hexafosfato de inositol.

40      8. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 en la que el derivado de mio-inositol es hexasulfato de inositol.

45      9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la que el compuesto biológicamente activo tiene al menos un nitrógeno básico.

50      10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 en la que el nitrógeno básico se selecciona entre el grupo que consiste en amina, imina o nitrógeno del anillo.

55      11. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la que el compuesto biológicamente activo se selecciona entre el grupo que consiste en pequeñas moléculas, macromoléculas, péptidos, proteínas y enzimas.

60      12. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el compuesto biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en doxorubicina, doxiciclina, diltiazam, ciclobenzaprina, bacitracina, noscapina, eritromicina, polimixina, vancomicina, nortriptilina, quinidina, ergotamina, benzatropina, verapamilo, flunarizina, imipramina, gentamicina, kanamicina, neomicina, amoxicilina, amikacina, arbekacina, bambermicinas, butirosina, dibekacina, dihidroestreptomicina, fortimicina, isepamicina, micronimicina, netilmicina, paromicina, ribostamicina, rapamicina, sisomicina, estreptomicina y tobramicina, amikacina, neomicina, estreptomicina y tobramicina, pirimetamina, naltrexona, lidocaína, prilocaina, mepivacaína, bupivacaína, tetricaína, ropivacaína, oxitocina, vasopresina, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), prolactina, hormona luteinizante, hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), agonistas de LHRH, antagonistas de LHRH, hormonas del crecimiento (incluyendo humana, porcina y bovina), factor liberador de hormona del crecimiento, insulina, eritropoyetina (incluyendo todas las proteínas con actividad eritropoyética), somatostatina, glucagón, interleuquina, interferón-alfa, interferón-beta, interferón-gamma, gastrina, tetragastrina, pentagastrina, urogastrona, secretina, calcitonina, enquefalinas, endorfinas, angiotensinas, hormona liberadora de tirotropina (TRH), factor de necrosis tumoral (TNF), hormona paratiroides (PTH), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), heparinasa, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), proteína morfogénica ósea (BMP), hANP, péptido similar al glucagón (GLP-1), exenatida, péptido YY (PYY), renina, bradiquinina, bacitracinas, polimixinas, colistinas, tirocidina, gramicidinas, ciclosporinas (que incluyen análogos sintéticos y fragmentos farmacológicamente activos de las mismas), enzimas, citoquinas, anticuerpos, vacunas, antibióticos, anticuerpos, glicoproteínas, hormona folículo estimulante, kiotorfina, taftsin, timopoyetina, timosina, timoestimulina, factor humoral tímico, factor tímico del suero, factores estimulantes de colonias, motilina, bombesina, dinorfina, neurotensina, cerulefina, uroquinasa, calicreína, análogos y antagonistas de sustancia P, angiotensina II, factor de coagulación sanguínea VII y IX, lisozima, gramicidinas, hormona estimulante de melanocitos, hormona liberadora de hormona tiroidea, hormona estimulante de tiroides, pancreozimina, colecistoquinina, lactógeno placentario humano, gonadotropina coriónica humana, péptido estimulante de la síntesis de proteínas, péptido inhibidor gástrico,

# ES 2 323 141 T3

péptido intestinal vasoactivo, factor de crecimiento derivado de plaquetas y análogos sintéticos y modificaciones y fragmentos farmacológicamente activos de los mismos.

5        13. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que el compuesto biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en doxorubicina, rapamicina, naltrexona, factor de crecimiento epidérmico (EGF), agonistas de LHRH, antagonistas de LHRH, hormonas del crecimiento, factor liberador de hormona del crecimiento, octreotida, interferón-alfa, interferón-beta, interferón-gamma, calcitonina, hormona paratiroidea (PTH), péptido similar al glucagón (GLP-1), péptido YY (PYY) y análogos sintéticos y modificaciones y fragmentos farmacológicamente activos de los mismos.

10      14. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el compuesto biológicamente activo es doxorubicina.

15      15. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el compuesto biológico activo es péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y sus análogos.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la que el compuesto biológico activo es octreotida.

20      17. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la que el compuesto biológico activo es el péptido YY (PYY).

25      18. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la que el polímero biodegradable, insoluble en agua, se selecciona entre el grupo que consiste en polilactidas, poliglicolidas, poli(lactida-co-glicolidas), policaprolactonas, polidioxanonas, policarbonatos, polihidroxibutiratos, oxalatos de polialquíleno, polianhídridos, poliamidas, poliéster amidas, poliuretanos, poliacetales, poliortocarbonatos, polifosfacenos, polihidroxivaleratos, succinatos de polialquíleno, poliortoésteres y copolímeros, copolímeros de bloque, copolímeros ramificados, terpolímeros y combinaciones y mezclas de los mismos.

30      19. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende un polímero o gel sensible al entorno.

20. La composición farmacéutica de la reivindicación 19 en la que el polímero o gel sensible al entorno es termosensible, sensible al pH o eléctricamente sensible.

35      21. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la forma seleccionada entre el grupo que consiste en soluciones o suspensiones inyectables, partículas, películas, gránulos, cilindros, discos, microcápsulas, microesferas, nanoesferas, micropartículas, obleas, micelas y liposomas.

40      22. El uso de una composición farmacéutica que comprende:

- a) un complejo de un compuesto biológicamente activo que tiene al menos un grupo funcional básico y un derivado de hexahidroxiciclohexano que tiene al menos dos grupos funcionales cargados negativamente; y
- b) un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende un polímero biodegradable, insoluble en agua, para fabricar una composición para la liberación controlada y sostenida del compuesto biológicamente activo durante un período de tiempo en animales de sangre caliente.

50      23. El uso de la reivindicación 22 en el que la composición farmacéutica se administra por administración oral, administración parenteral, administración a la mucosa, administración oftálmica, inyección subcutánea intraarticular o intramuscular, inhalación o administración tópica.

55      24. Un proceso para preparar una composición **caracterizada** por la liberación controlada y sostenida de un compuesto o compuestos biológicamente activos, que comprende: a) disolver por separado un compuesto biológicamente activo que tiene al menos un grupo funcional básico y un derivado de hexahidroxiciclohexano que tiene al menos dos grupos funcionales cargados negativamente; y b) mezclar el compuesto biológicamente activo disuelto y el derivado de hexahidroxiciclohexano para producir un complejo y comprende adicionalmente la etapa de dispersar el complejo en un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende un polímero biodegradable soluble en agua.

60      25. El proceso de la reivindicación 24 en el que el complejo se dispersa en el vehículo farmacéuticamente aceptable por mezcla en seco, disolución en el disolvente orgánico o fusión.

26. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 que comprende adicionalmente:

- c) un disolvente orgánico miscible o dispersable en agua farmacéuticamente aceptable.

## ES 2 323 141 T3

27. La composición de la reivindicación 26 en la que el disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable se selecciona entre un grupo de N-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, carbonato de propileno, caprolactama, glicofural, metiléter de di(propilenglicol), dimetiléter de di(propilenglicol), acetato de metiléter de di(propilenglicol), metoxipolietilenglicol 350, alcoxipolietilenglicol, ésteres de polietilenglicol, triacetina, benzoato de bencílico, alcohol bencílico, lactato de etilo, triacetato de glicerilo, ésteres de ácido cítrico, polietilenglicoles y combinaciones de los mismos.

28. El uso de una composición que comprende un complejo de un compuesto biológicamente activo que tiene al menos un grupo funcional básico y un polianión derivado de hexahidroxiciclohexano que tiene al menos dos grupos funcionales cargados negativamente, un polímero biodegradable, un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para fabricar una composición polimérica inyectable para formación *in situ* de un implante dentro de un cuerpo vivo para administración de la composición polimérica inyectable en el cuerpo del sujeto y permitir que el disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable se disipe para formar un depósito biodegradable sólido, gelatinoso o viscoso.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65