



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 315 680**

51 Int. Cl.:
A61K 47/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04756068 .5**

96 Fecha de presentación : **25.06.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1635875**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.03.2006**

54 Título: **Sistema de distribución de fármacos de gelificación *in situ*.**

30 Prioridad: **26.06.2003 US 482677 P**
28.05.2004 US 575307 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2009

73 Titular/es: **pSivida Inc.**
400 Pleasant Street
Watertown, Massachusetts 02472, US

72 Inventor/es: **Ashton, Paul;**
Chen, Jianbing y
Su, Dongling

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 315 680 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sistema de distribución de fármacos de gelificación *in situ*.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al campo de los sistemas de distribución de fármacos de liberación controlada y de liberación sostenida, y en particular al campo de los implantes de distribución de fármacos inyectables.

10 **Antecedentes de la invención**

Existen hoy en el mercado muchos fármacos útiles para los que los medios de administración tradicionales están lejos de ser ideales. La inyección intravenosa rápida y dosis posológicas orales típicamente producen una concentración sistémica inicial alta del principio activo, superior a la concentración terapéutica, que disminuye a lo largo del tiempo y que estará por debajo de la concentración terapéutica si no se administra otra inyección intravenosa rápida oportuna. El resultado es que la concentración terapéutica ideal no se mantiene de forma consistente, hay un riesgo de toxicidad asociada con la alta exposición sistémica al fármaco, y el mantenimiento de una concentración mínimamente eficaz depende de la administración repetida en los intervalos prescritos. La obediencia del paciente a una pauta de dosificación es difícil de asegurar, especialmente donde el curso de la terapia es largo o de duración indeterminada o de por vida. Existe una necesidad para métodos de distribución de estos fármacos de forma más eficaz, de modo que se mantengan las concentraciones terapéuticas de forma constante en los tejidos que se pretende que sean tratados durante un periodo de tiempo largo, con mínima vulnerabilidad a las irregularidades en la obediencia de los pacientes, e idealmente con exposición sistémica o exposición de tejidos y órganos no implicados mínima.

Los métodos modernos de descubrimiento de fármacos han llevado al desarrollo de muchos fármacos que son mucho más potentes, con todo tienen menor solubilidad, que los fármacos desarrollados a través de métodos de química médica tradicional. El desarrollo de estos fármacos con frecuencia complejos ha producido una necesidad de métodos de distribución de tales fármacos de forma más eficaz y más eficiente también.

Los sistemas de distribución de fármacos de liberación extendida y de liberación controlada se han desarrollado para abordar estas necesidades. Las bombas y depósitos implantados, con varios mecanismos para regular la liberación de fármacos, estuvieron entre las primeras soluciones que se desarrollaron. También se han desarrollado una amplia variedad de matrices poliméricas, permeadas con una sustancia farmacéutica, que sirven como depósitos implantables de fármaco. Estos implantes poliméricos liberan el fármaco gradualmente a lo largo del curso de los días, semanas, o meses puesto que el fármaco contenido difunde a través y fuera de la matriz y en el tejido circundante. Las tres ventajas principales proporcionadas por composiciones poliméricas de distribución de fármacos son:

- 40 (1) Distribución localizada de fármaco. El producto se puede implantar directamente en el sitio donde se necesita la acción del fármaco y por lo tanto se puede reducir la exposición sistémica al fármaco. Esto se vuelve especialmente importante para fármacos tóxicos que están relacionados con varios efectos secundarios sistémicos (tal como los fármacos quimioterapéuticos).
- 45 (2) Distribución sostenida de fármaco. El fármaco se libera durante períodos extensos, eliminando la necesidad de inyecciones o dosis orales múltiples. Esto mejora la obediencia del paciente, especialmente para fármacos para indicaciones crónicas que requieren administración frecuente, tal como la terapia de remplazo para deficiencias en enzimas u hormonas, o para tratamientos extendidos de antibióticos para enfermedades tan tenaces como la tuberculosis.
- 50 (3) Estabilización del fármaco. La matriz de polímero protege al fármaco del entorno fisiológico, particularmente de enzimas circulantes, mejorando de esta manera la estabilidad *in vivo*. Esto hace la tecnología particularmente atractiva para la distribución de proteínas y péptidos lábiles.

Por las razones anteriores, el uso de implantes de polímero infundidos con fármaco como dispositivos de distribución de fármaco de liberación sostenida está ahora bien establecido. Una clase de implantes existentes consiste en dispositivos preformados, que varían en tamaño desde bastones cilíndricos de tamaño de cerrilla como los implantes de NorplantTM (levornegestrel) y ZoladexTM (acetato de goserelina), a microsferas tales como las que se venden bajo el nombre comercial Lupron DepotTM (acetato de leuporelina).

Una desventaja principal de los dispositivos macroscópicos es su tamaño físico. La implantación de bastones de ZoladexTM, por ejemplo, requiere el uso de agujas de calibre 14 ó 16, y la implantación de bastones de NorplantTM requiere una incisión quirúrgica con anestesia local, con procedimientos posteriores similares para remplazarlos y/o eliminarlos. (Los bastones de ZoladexTM son bioerosionables, mientras que los implantes de NorplantTM están basados en una silicona no bioerosionable). La autoadministración de tales implantes no es factible, y la intervención de personal médico entrenado requerida aumenta mucho los costes e inconvenientes de tales tratamientos.

Los implantes de polímeros que contienen fármacos se han reducido de tamaño mediante el machacado o molido conveniente de una mezcla de una sustancia farmacéutica y un polímero formador de gel a baja temperatura, como

ES 2 315 680 T3

se describe en la patente de EE.UU. No. 5385738. El polvo resultante se suspende después en un solvente viscoso no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite biocompatible, para obtener una composición inyectable.

5 El problema del tamaño también se ha superado de forma similar con implantes de microesferas, que se pueden administrar (y autoadministrar donde sea apropiado) mediante inyección de una suspensión acuosa de las microesferas. Lupron Depot™, por ejemplo, se puede inyectar confortablemente con una aguja de calibre 22 ó 23. Puesto que las microesferas no son recuperables del cuerpo, necesariamente están basadas en polímeros bioerosionables. Sin embargo, si una suspensión acuosa de microesferas se almacena durante cierta cantidad de tiempo, el fármaco difundirá desde las partículas a la fase acuosa, además la matriz bioerosionable es propensa ella misma a la hidrólisis en un entorno acuoso. Por estas razones, la suspensión acuosa inyectable se debe preparar al tiempo de inyección. Una segunda desventaja es la necesidad de inyección intramuscular. Por último, la preparación de microesferas es un proceso complejo que no se lleva a cabo fácilmente de forma reproducible y exacta, y la validación regular del proceso de fabricación puede ser un obstáculo significativo para la comercialización de tales productos.

15 Otra clase de implantes que difieren de los dispositivos sólidos preformados es la de líquidos inyectables. Tras la inyección, estos se transforman *in situ* en implantes sólidos. Esta clase de implantes se tipifica mediante composiciones que se transforman de una fase líquida que contiene fármaco a una fase de gel infundada con fármaco tras la exposición a un entorno fisiológico. Tales composiciones que gelifican *in situ* tienen varias ventajas: se pueden fabricar de forma fácil y exacta mediante métodos estándar, se pueden almacenar en forma de líquidos fácilmente inyectables, se pueden colocar de forma local para alcanzar distribución local, y pueden fluir antes de la gelificación para llenar huecos y crear un implante subcutáneo menos visible. Además, un implante que gelifica puede servir como andamiaje para la colonización celular y crecimiento de tejido.

20 Hay varios cambios en condiciones que pueden desencadenar la gelificación de una composición que gelifica *in situ*. Entre estos están cambios en el pH, osmolalidad, temperatura, concentración de agua, y alteraciones en concentraciones de iones específicos.

Las composiciones que gelifican *in situ* sensibles a temperatura generalmente cambian de sol a gel cuando la temperatura supera una temperatura de solución crítica, que en el caso de sistemas de distribución de fármaco debe estar razonablemente cerca de la temperatura del cuerpo. Un ejemplo es el copolímero en bloque de óxido de polietileno-óxido de polipropileno, vendido bajo el nombre comercial de Pluronic™ F127. Una solución acuosa del 25-40% de este material gelificará a alrededor de la temperatura del cuerpo, y la liberación del fármaco de tal gel se produce a lo largo de un período de hasta una semana. Tales composiciones tienen la desventaja de que se deben proteger cuidadosamente de la gelificación prematura, a través del almacenamiento refrigerado, y aún no se ha desarrollado un polímero bioerosionable que experimente una transición sol-gel a alrededor de la temperatura del cuerpo.

También se ha descrito un hidrogel cuyo perfil de liberación de fármaco es sensible tanto a la temperatura como al pH (T. G. Park, en *Biomaterials* 20:517-521 (1999)).

40 Otra clase de composiciones forman geles al entrar en contacto con el agua. Por ejemplo, se puede inyectar un fármaco que contiene monooleato de glicerol (MOG) como una fase lamelar líquida, que tras la inyección y exposición al agua forma un hidrato de fase cúbica muy viscoso. El fármaco se libera de la fase cúbica a lo largo del curso de varios días. Un ejemplo de un producto de depósito de fármaco inyectable basado en MOG es la formulación de gel dental metronidazol comercializado bajo el nombre comercial de Elyzol™. Debido al alto contenido en agua de la fase cúbica, las formulaciones de MOG son propensas a una liberación rápida del fármaco y están limitadas en la duración del efecto a no más de alrededor de cinco días.

Hay muy pocas composiciones de cristal líquido biocompatibles que cumplan los requerimientos para una transición de fase a un estado lo suficientemente viscoso en condiciones fisiológicas. Los polímeros que precipitan al entrar en contacto con el agua, por otra parte, son numerosos, y presentan una aproximación más versátil a las formulaciones de composiciones que gelifican al entrar en contacto con el agua. Las aproximaciones basadas en composiciones que gelifican *in situ* se describen en las patentes de EE.UU. Nos. 4938763, 5077049, 5278202, 5324519 y 5780044.

55 Por ejemplo, el sistema de distribución de fármaco Atrigel™ consiste en un copolímero bioerosionable de poli(DL-láctido-glicólido) (PLGA) (relación molar 75:25) disuelto en N-metil-2-pirrolidona (NMP). Los productos farmacéuticos se pueden mezclar en esta solución de PLGA en el punto de producción, o los puede añadir el médico al tiempo de uso. El producto líquido se inyecta de forma subcutánea o intramuscular por medio de una aguja de pequeño calibre, tras lo cual el desplazamiento del soporte de NMP con agua en los fluidos del tejido produce que el PLGA precipite, formando una película sólida o implante. El fármaco incorporado en el implante se libera después de una manera controlada al erosionarse la matriz del polímero con el tiempo en el cuerpo. Los implantes basados en PLGA de este tipo pueden liberar fármaco a lo largo de un período de varios meses. Un ejemplo de un producto que emplea esta tecnología es la formulación de acetato de leuprorelina comercializada bajo el nombre comercial de Eligard™.

65 El sistema Atrigel™ usa N-metilpirrolidinona (NMP) como solvente para el copolímero PLGA. NMP es un solvente miscible con agua, de bajo peso molecular y baja viscosidad que difunde rápidamente del implante. El escape rápido del solvente de la composición inyectada puede producir una precipitación rápida y desigual del polímero, reducción del implante e irritación local o incluso necrosis debido a la exposición de tejidos a concentraciones locales de solvente altas.

El uso de polímeros líquidos como solventes para composiciones que forman gel *in situ* se ha descrito en la patente de EE.UU. 5607686 y en la solicitud de EE.UU. No. 10/169012 (US 2003/0082234), correspondiente a la solicitud internacional de patente PCT/KR00/01508 (WO 01/45742). Sin embargo, según estas patentes, el polietilenglicol no es adecuado como solvente para PLGA.

5 WO 02/36169 describe métodos y composiciones para la distribución aumentada de moléculas bioactivas tal como partículas en monofase que comprenden PEG-leu-encefalina y PLGA.

Los sistemas de precipitación de polímeros *in situ* resuelven muchos de los problemas asociados con implantes, pero permanecen algunas dificultades. Existe una necesidad para sistemas de distribución de fármacos que gelifican *in situ* con propiedades mejoradas, un procedimiento de preparación sencilla y baja toxicidad de excipiente.

Los PEG tienen la ventaja de que solubilizan fármacos diferentes que NMP; en particular se puede esperar que las proteínas pegiladas sean más solubles y/o miscibles en PEG que en NMP. Una ventaja adicional es que los PEG están disponibles en pesos moleculares diferentes y tienen diferentes viscosidades. En muchos casos es importante ser capaz de controlar la viscosidad del agente gelificante inyectado, que no es posible con NMP.

Breve descripción de la invención

20 La presente invención se define en las reivindicaciones.

La morfología del gel polimérico producido durante el proceso de precipitación depende de la naturaleza del solvente orgánico, que puede variar desde una estructura densa similar a una esponja hasta una red abierta con numerosos huecos y canales (P.D. Graham *et al.*, *J. Controlled Release* **58**:233-245 (1999)). Esta morfología de hecho afecta tanto a la cinética del estallido inicial como a la de la liberación sostenida del gel. Los solventes usados hasta la fecha para este fin se han seleccionado en su mayor parte de la carta tradicional de la farmacia de especies de bajo peso molecular, tal como NMP, DMA, alcoholes, y similares, como se describe por ejemplo en la patente de EE.UU. No. 5780044.

Los solicitantes han encontrado que el polietilenglicol puede servir de solvente para PLGA, y han encontrado que la fase de gel producida tras el intercambio del PEG con agua muestra una cinética de liberación sostenida deseable para fármacos de molécula pequeña.

De acuerdo con esto, la presente invención proporciona una formulación de distribución de fármacos que gelifica *in situ* que comprende un polímero de PLGA disuelto en un profármaco de una sustancia farmacéutica combinada con PEG como el solvente de fase líquida. La composición de la invención, en contacto con el agua o fluidos corporales, experimenta un intercambio del PEG por agua, produciendo la precipitación tanto del polímero como del fármaco y la posterior formación de una fase de gel dentro de la cual se incorpora la sustancia farmacéutica. La sustancia farmacéutica posteriormente difunde del gel a lo largo de un período de tiempo extendido.

También se describen métodos para hacer formulaciones de distribución de fármacos que gelifican *in situ* que comprenden una sustancia farmacéutica y un polímero de PLGA, disuelto, disperso o suspendido en PEG como el solvente en fase líquida. Además, aquí se describen métodos para preparar depósitos de fármaco de liberación sostenida *in situ* mediante el uso de tales formulaciones.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra los perfiles de liberación para morfina de tres formulaciones diferentes de cofármaco morfina-diclofenaco/PLGA (70:30)/PEG 400.

La figura 2 muestra el perfil de liberación para morfina de una formulación de cofármaco morfina-diclofenaco/PLGA (50:50)/PEG 400 (PLGA al 5% peso/volumen en PEG).

La figura 3 muestra el perfil de liberación para morfina de una formulación de cofármaco morfina-diclofenaco/PLGA (70:30)/DMA.

La figura 4 muestra el perfil de liberación para morfina de una formulación de cofármaco morfina-diclofenaco/PLGA (70:30)/benzoato de bencilo (PLGA al 20% peso/volumen en benzoato de bencilo).

Descripción detallada de la invención

Aquí se describen composiciones farmacéuticas inyectables que gelifican *in situ*, que comprenden: (a) una sustancia farmacéutica; (b) un polietilenglicol (PEG) líquido, semisólido o cera; y (c) un polímero biocompatible y bioerosionable que está disuelto, disperso o suspendido en el PEG.

Un PEG "líquido" es un polietilenglicol que es líquido a 20-30°C y presión ambiental. En ciertas formas de realización preferidas, el peso molecular medio (MW) del PEG líquido está entre alrededor de 200 y alrededor de 400. El polietilenglicol puede ser lineal o puede ser un PEG ramificado bioabsorbible, por ejemplo como se divulga en la solicitud de patente de EE.UU. No. 2002/0032298. En ciertas formas de realización alternativas el PEG puede ser un

ES 2 315 680 T3

semisólido o cera, en cuyo caso el M_n será mayor, por ejemplo de 3000 a 6000. Se entenderá que las composiciones que comprenden PEG semisólidos o de cera pueden no ser susceptibles para inyectar, y de acuerdo con esto se implantarán por medios alternativos.

5 La sustancia farmacéutica puede estar disuelta en el polietilenglicol o dispersa o suspendida en el PEG en forma de partículas sólidas. La sustancia farmacéutica puede estar encapsulada o incorporada de otra manera en partículas, tal como microesferas, nanoesferas, liposomas, lipoesferas, micelas, y similares, o puede estar conjugada a un soporte polimérico. Cualquiera de tales partículas tiene preferiblemente menos de alrededor de 500 micrómetros de diámetro, más preferiblemente menos de alrededor de 150 micrómetros.

10 La presente invención también proporciona dispositivos macroscópicos de distribución de fármacos, por ejemplo en forma de partículas huecas, cápsulas o tubos abiertos, que contienen una composición que gelifica *in situ* de la invención. Los dispositivos pueden ser permeables a la sustancia farmacéutica, o pueden ser impermeables con una o más aberturas a través de las cuales la sustancia farmacéutica puede salir del dispositivo. Tales dispositivos, que son bien conocidos en la técnica, proporcionan control adicional sobre la velocidad de liberación de la sustancia farmacéutica, controlando la velocidad de difusión y/o el área de superficie a través del cual la sustancia farmacéutica se libera.

15 La sustancia farmacéutica en ciertas formas de realización es un péptido o proteína, que está pegilada, mientras que en otras formas de realización la sustancia farmacéutica es un profármaco. La sustancia farmacéutica puede estar en forma de sal, que puede ser una sal de baja solubilidad. En ciertas formas de realización ejemplificadas aquí, la sustancia farmacéutica es el éster diclofenato de morfina.

20 Las composiciones de la invención pueden contener opcionalmente aditivos, tal como agentes formadores de poros (por ejemplo, azúcares, sales, y polímeros solubles en agua) y modificadores de la velocidad de liberación (por ejemplo, esteroides, ácidos grasos, ésteres de glicerol, y similares).

25 También se describe un método para la administración de una sustancia farmacéutica a un sujeto, que comprende inyectar al sujeto una composición que comprende (a) una sustancia farmacéutica; (b) un PEG líquido; y (c) un polímero PLGA biocompatible y bioerosionable que se disuelve en el PEG. Como se usa aquí, "sujeto" se refiere tanto a pacientes humanos como animales a los que se va a administrar el fármaco.

30 Además se describe un método para formar un gel polimérico de distribución de un fármaco de liberación sostenida en un sujeto, que comprende inyectar al sujeto una composición que comprende (a) una sustancia farmacéutica; (b) un PEG líquido; y (c) un polímero PLGA biocompatible y bioerosionable que se disuelve en el polietilenglicol.

35 También se describe la coadministración de un fluido PEG/polímero/fármaco con un fluido acuoso, que puede ser por ejemplo solución salina normal o un hidrogel. Los dos fluidos se administran bien al mismo tiempo a través de una aguja de doble luz, o inmediatamente mezclados antes de la administración. Los dos fluidos pueden estar contenidos en jeringuillas unidas. La coadministración reduce la irritación local que se puede producir por la aplicación directa de los PEG muy concentrados.

40 El polímero puede ser cualquier polímero PLGA biocompatible que sea soluble en o miscible con PEG, y sea menos soluble en agua. Es preferiblemente insoluble en agua, y es preferiblemente un polímero bioerosionable. El extremo carboxilo del polímero que contiene láctido y glicólido puede opcionalmente estar protegido, por ejemplo mediante esterificación, y el extremo hidroxilo puede opcionalmente estar protegido, por ejemplo, mediante esterificación o esterificación. Preferiblemente el polímero es PLGA que tiene una relación molar láctido:glicólido de entre 20:80 y 90:10, más preferiblemente entre 50:50 y 85:15.

45 Los polímeros bioerosionables son polímeros que gradualmente se degradan a fragmentos químicos menores cuando se colocan en el cuerpo del sujeto. Se incluyen dos tipos de polímeros degradables en esta definición: polímeros biodegradables (cuya degradación está mediada de forma enzimática) y polímeros bioabsorbibles (que se degradan a fragmentos menores en presencia de agua y/o otras especies químicas en el cuerpo). Algunos polímeros bioerosionables, por ejemplo ciertos copolímeros en bloque, pueden estar sometidos a ambas formas de degradación.

50 Los polímeros biocompatibles son aquellos polímeros que, cuando se inyectan o implantan en el cuerpo del sujeto, no producen irritación o inflamación, no inducen una reacción inmune, y no muestran toxicidad.

55 Las composiciones que gelifican *in situ* de la presente invención son adecuadas para administrar moléculas orgánicas pequeñas así como péptidos, proteínas, polisacáridos, y ácidos nucleicos. La sustancia farmacéutica es un profármaco según se define en las reivindicaciones que se convierte *in vivo* en una sustancia farmacéuticamente activa. También se describe un cofármaco que se convierte *in vivo* en dos o más sustancias farmacéuticamente activas. Mediante cofármaco se quiere decir una combinación de dos o más fármacos cuyas moléculas están físicamente unidas, por ejemplo mediante enlaces covalentes o iónicos. Ejemplos de cofármacos se describen en la solitud de patente de EE.UU. No. 10/134033 (publicación US 2003/0039389) y la solitud de patente de EE.UU. No. 10/349202. La sustancia farmacéutica puede ser soluble o insoluble en PEG.

A modo de ejemplo, y no limitación, las sustancias farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen péptidos y/o proteínas fisiológicamente activos, agentes antineoplásicos, antibióticos, analgésicos, agentes antiinflamatorios, relajantes musculares, antiepilépticos, agentes antiulcerosos, agentes antialérgicos, cardiotónicos, agentes antiarrítmicos, vasodilatadores, agentes hipertensivos, agentes antidiabéticos, antihiperlipidémicos, anticoagulantes, agentes hemolíticos, agentes antituberculosos, hormonas, antagonistas narcóticos, supresores osteoclasticos, promotores osteogénicos, supresores de angiogénesis, y varias mezclas, sales, profármacos y cofármacos de los mismos.

Los péptidos y/o proteínas fisiológicamente activos varían en peso molecular desde 200 hasta 100.000 e incluyen pero no están limitados a hormona del crecimiento humana, hormona liberadora de la hormona del crecimiento, péptido liberador de la hormona del crecimiento, interferones, factores estimuladores de colonias, interleuquinas, factores activadores de macrófagos, péptido de macrófagos, factores de células B, factores de células T, proteína A, represores de alergia, inmunotoxinas, linfotoxinas, factores de necrosis tumoral, factores de represión de tumores, factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factores de crecimiento de metástasis, alfa-1 antitripsina, apolipoproteína-E, eritropoyetina, factor VII, factor VIII, factor IX, factores activadores de plasminógeno, uroquinasa, estreptoquinasa, proteína C, proteína reactiva C, superóxido dismutasa, factores de crecimiento derivados de plaquetas, factores de crecimiento epidérmicos, factores de crecimiento osteogénicos, proteínas promotoras de osteogénesis, calcitonina, insulina, atriopeptina, factores de inducción de cartílago, factores activadores de tejido conjuntivo, hormona foliculoestimulante, hormona luteinizante, hormona liberadora de la hormona luteinizante, factores de crecimiento nervioso, hormona paratiroidea, relaxina, secretina, somatomedina, factores de crecimiento similares a insulina, hormona adrenocorticotrópica, glucagones, colecistoquinina, polipéptidos pancreáticos, hormona liberadora de gastrina, factores liberadores de corticotropina, hormonas estimulantes del tiroides, anticuerpos mono y policlonales, vacunas, y mezclas de los mismos. También son adecuadas las versiones pegiladas de proteínas, péptidos, u otros modificadores de respuesta biológica para la incorporación en las composiciones de la presente invención.

Los fármacos y profármacos antiproliferativos/antimitóticos incluyen productos naturales como los alcaloides de la vinca (por ejemplo vinblastina, vincristina y vinorelbina), paclitaxel, epididodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido, tenipósido), antibióticos (por ejemplo, actinomicinas, daunorubicina, doxorubicina e idarubicina), antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina, enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa); profármacos antiplaquetas; profármacos alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tal como mostazas de nitrógeno (mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucilo), etileniminas y metilmelaminas (hexametilmelamina y tiotepa), sulfonatos de alquilo-busulfan, nitrosoureas (carmustina (BCNU) y análogos, estreptoizocina, triacenos, dacarbazina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tal como análogos del ácido fólico (metotrexato), análogos de pirimidina (flourouracilo, floxuridina, y citarabina), análogos de purina e inhibidores relacionados (mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodeoxiadenosina (cladribina); complejos de coordinación de platino (cisplatino, carboplatino), procarbazona, hidroxiaurea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas (por ejemplo, estrógeno, progesterona); anticoagulantes (por ejemplo, heparina, sales sintéticas de heparina y otros inhibidores de trombina); profármacos fibrinolíticos tal como activador de plasminógeno tisular, estreptoquinasa y uroquinasa, aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab; antimigratorio; antisecretorio (breveldina); agentes antiinflamatorios tal como corticosteroides (cortisol, cortisona, fludrocortisona, flucinolona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, betametasona, y dexametasona), AINE (ácido salicílico y derivados, aspirina, acetaminofeno, ácidos indol- e indeno-acético (indometacina, sulindaco y etodalaco), ácidos heteroaril-acéticos (tolmetina, diclofenaco, y ceterolaco), ácidos aril-propiónicos (por ejemplo, ibuprofeno y derivados), ácidos antranílicos (ácido mefenámico, y ácido meclofenámico), ácidos enólicos (piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona, y oxifentatrazona), nabumetona, compuestos de oro (auranofin, aurotioglucosa, tiomalato de sodio oro); inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus (FK-506), sirolimus (rapamicina), azatioprina, y micofenolato de mofetil); agentes angiogénicos tal como factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF); bloqueante del receptor de angiotensina; donantes de óxido nítrico; oligonucleótidos antisentido y combinaciones de los mismos; inhibidores del ciclo celular, inhibidores de mTOR, e inhibidores de quinasas de las vías de transducción de señales de factores de crecimiento.

En ciertas formas de realización, la sustancia farmacéutica es un profármaco de un analgésico opioide o un antagonista opioide. Los opioides de ejemplo incluyen morfina y derivados de morfina, tal como apomorfina, buprenorfina, codeína, dihidrocodeína, dihidroetorfina, diprenorfina, etorfina, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metopon, o-metilnaltrexona, naloxona, naltrexona, normorfina, oxicodeína, y oximorfona. En otras formas de realización, el opioide es fentanilo o un derivado de fentanilo que se puede derivar para formar un profármaco tal como beta-hidroxi-3-metilfentanilo. Las sustancias farmacéuticas pueden estar opcionalmente en forma de sales farmacéuticamente aceptables.

El solvente de polietilenglicol puede ser un PEG que es líquido a temperatura ambiente y presión ambiental, que tiene un peso molecular medio de entre alrededor de 100 y alrededor de 600, preferiblemente entre alrededor de 200 y alrededor de 400. De forma alternativa puede ser un PEG semisólido o cera, que tiene un peso molecular medio de hasta alrededor de 6000. La proporción de polietilenglicol a polímero variará típicamente desde alrededor de 25:1 hasta alrededor de 1:20 en peso.

Las composiciones de la invención se pueden usar para mantener niveles sistémicos terapéuticamente eficaces de fármacos adecuadamente potentes que tienen una tasa de eliminación apropiada. La invención también se puede usar para mantener niveles localizados terapéuticamente eficaces de fármacos adecuadamente potentes que tienen tasas de depuración adecuadas.

ES 2 315 680 T3

Las composiciones de la invención se pueden preparar agitando la sustancia farmacéutica pegilada, y el polímero juntos hasta que se obtenga una solución. La disolución se puede acelerar mediante calentamiento y agitación.

La sustancia farmacéutica se une de forma covalente a un éter de polioxietileno (por ejemplo, PEG), en donde los enlaces covalentes son rompibles *in vivo* de modo que se libera la sustancia farmacéutica. En ciertas formas de realización, la sustancia farmacéutica se libera de una forma sostenida. Los métodos mostrados para formar y aplicar profármacos conjugados (por ejemplo, conjugados PEG-fármaco) se muestran en la patente de EE.UU. No. 5681964 y la solicitud provisional de EE.UU. No. 60/539306.

En ciertas formas de realización, la sustancia farmacéutica es un profármaco pegilado de otra sustancia farmacéutica.

En ciertas formas de realización la sustancia farmacéutica puede estar incluida en compuestos que tienen la estructura 1 a continuación:



1

en donde A es un residuo de un agente farmacéuticamente activo A', L representa un enlace covalente o un grupo enlazador, y S es un grupo éter de polioxietileno que tiene la fórmula $-(OCH_2CH_2)_pOR$, donde p es 2-12 y R es un grupo alquilo de C_1-C_4 . El fluido biocompatible puede comprender una mezcla de compuestos que tienen un intervalo de valores de p; pero en formas de realización preferidas p tiene un valor único y la composición comprende sólo un compuesto de estructura 1. El enlace o enlazador L es rompible *in vivo* de modo que se libera el principio activo A'. El agente A' presentará típicamente uno o más grupos funcionales a los que se pueden unir fácilmente los enlazadores L. Ejemplos de tales grupos funcionales incluyen pero no están limitados a grupos $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CHO$, $=O$, $-OH$, $-NH_2$, y $-SH$.

Los ejemplos de enlaces y uniones que son rompibles *in vivo*, bien mediante hidrólisis o mediante catálisis enzimática, incluyen pero no están limitados a ésteres, amidas, carbamatos, carbonatos, ortoésteres, cetales cíclicos, tioésteres, tioamidas, tiocarbamatos, tiocarbonatos, xantatos, disulfuros, y ésteres fosfatos. Las uniones éster, enlazadores de carbonato, y/o grupos enlazadores de aminoácidos son preferidas. Se han descrito enlazadores rompibles de forma enzimática para derivados de polioxietileno, por ejemplo en la patente de EE.UU. No. 6127355, Ulbrich *et al.*, *Makromol. Chem.* 1986; **187**:1131-1144, Conover *et al.*, y *Anti-Cancer Drug Design* 1999; **14**:499-506, y en muchas referencias citadas allí, y el uso de tales enlazadores se contempla específicamente. Las uniones éster también se pueden usar (ver R. Bronaugh *et al.*, *Percutaneous Absorption* 3ª Ed., p.58-63, R.L. Bronaugh y H.I. Maibach, eds., Marcel Dekker, Nueva York, 1999).

Los valores de m y n típicamente variarán desde 1 a 4, aunque valores mayores están dentro del ámbito de la invención. Típicamente, el enlazador es divalente y m y n tendrán el mismo valor, pero se pueden emplear uniones múltiples a un único grupo S, como por ejemplo en una unión cetala u ortoéster. De forma alternativa, múltiples grupos S se pueden unir a través de un enlazador único L, por ejemplo mediante esterificación del agente A con un grupo tal como $-C(=O)CH[(OCH_2CH_2)_pOR]_2$ ó $-P(=O)[(OCH_2CH_2)_pOR]_2$. Donde $m > 1$ y/o $n > 1$, cada incidencia de L y S puede ser la misma o diferente.

El residuo representado por A puede derivar de cualquier sustancia farmacéutica, incluyendo pero no limitado a esteroides (preferiblemente corticosteroides), retinoides, AINE, vitamina D3 y análogos de vitamina D3, antibióticos, y agentes antivíricos. Otros agentes adecuados incluyen enzimas, péptidos y otras moléculas grandes. En ciertas formas de realización de esta invención, el ácido trans-retinoico se excluye de los residuos representados por A, mientras que en otras formas de realización los retinoides se excluyen de los residuos representados por A.

Los esteroides adecuados incluyen pero no están limitados a hormonas esteroideas androgénicas y estrogénicas, antagonistas del receptor de andrógeno e inhibidores de 5- α -reductasa, y corticosteroides. Los ejemplos específicos incluyen pero no están limitados a alclometasona, clobetasol, fluocinolona, fluocortolona, diflucortolona, fluticasona, halcinonida, mometasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, betametasona, y dexametasona, y varios ésteres y acetónidos de los mismos.

Los retinoides adecuados incluyen pero no están limitados a retinol, retinal, isotretinoína, acitretina, adapaleno, tazaroteno, y bexaroteno.

Los AINE adecuados incluyen pero no están limitados a naproxeno, suprofen, cetoprofen, ibuprofen, flurbiprofen, diclofenaco, indometacina, celecoxib, y rofecoxib.

Los análogos adecuados de la vitamina D3 incluyen pero no están limitados a doxercalciferol, seocalcitol, calcipotrieno, tacalcitol, calcitriol, ergocalciferol, y calcifediol.

ES 2 315 680 T3

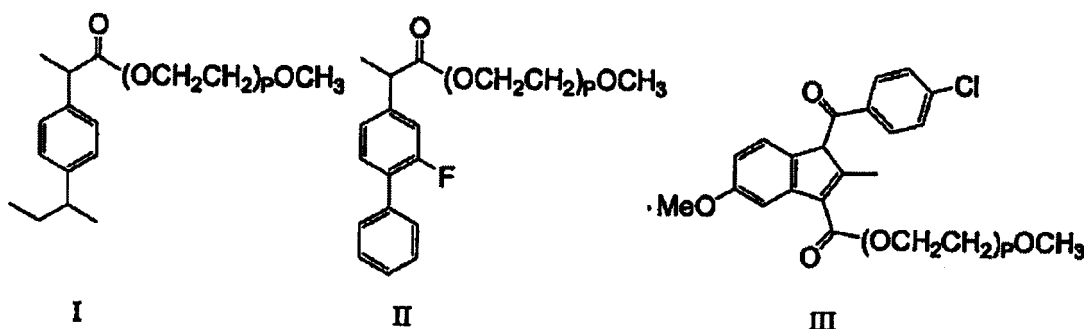
Los agentes antivíricos adecuados incluyen pero no están limitados a trifluridina, cidofovir, aciclovir, penciclovir, famciclovir, valciclovir, ganciclovir, y docosanol. Los agentes antibacterianos adecuados incluyen pero no están limitados a metronidazol, clindamicina, eritromicina, vancomicina, ciprofloxacina, ofloxacina, lomefloxacina, bacitracina, neomicina, mupirocina, y polimixina B. Los profármacos antivíricos y antibacterianos de la invención se pueden usar para tratar infecciones sistémicas que responden apropiadamente.

El enlazador L es rompible *in vivo*, lo que significa que el compuesto de la invención se hidroliza o se corta de otra manera, con o sin catálisis enzimática, de modo que se genere *in vivo* la sustancia farmacéutica activa.

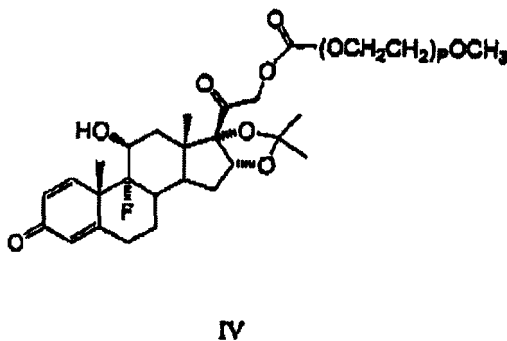
Los ejemplos de enlazadores adecuados incluyen, pero no están limitados a $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{O}-$, y $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{1-4}-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$, y $-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$. Se pueden encontrar descripciones de enlazadores adecuados en *Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery*, 1992, K.B. Sloan (Ed.), *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, Vol. 53 (Marcel Dekker). Se apreciará que la velocidad de corte variará dependiendo de las estructuras precisas del agente activo y el éter de polioxietileno, y de la naturaleza del enlazador o enlace L y el/los punto(s) de unión. La eficacia del corte de los enlazadores para cualquier forma de realización específica se puede determinar fácilmente por los expertos en la materia; para una revisión de los métodos ver A. Stichcomb, 2003, *Pharm Res.* **20**:1113-1118.

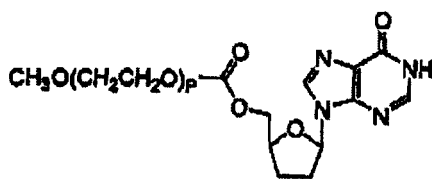
El enlazador o enlace L puede estar unido a cualquier heteroátomo adecuado presente en el agente tópicamente activo que lleva un hidrógeno intercambiable, tal como grupos $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, NH_2 y COOH . A modo de ejemplo, el grupo hidroxilo libre del acetónido de triamcinolona puede estar acilado con el grupo $-\text{C}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p\text{OR}$.

En una forma de realización, la sustancia farmacéutica activa comprende un grupo ácido carboxílico, y el grupo ácido carboxílico está esterificado con un éter de polioxietileno de fórmula $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_p\text{R}$. Los ejemplos incluyen pero no están limitados a las estructuras I, II y III mostradas a continuación:



En una forma de realización alternativa, la sustancia farmacéutica activa comprende un grupo hidroxilo, y el grupo hidroxilo está acilado con un grupo carbonilo del éter de polioxietileno de fórmula $-\text{CO}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p\text{OR}$. Los ejemplos incluyen pero no están limitados a las estructuras IV y V mostradas a continuación:





v

En ciertas formas de realización, el fluido biocompatible incluye un profármaco que comprende un compuesto farmacéutico unido a un grupo éter de polioxietileno de fórmula $-(OCH_2CH_2)_pOR$, en donde $p = 2-12$ y R es un grupo alquilo de C_1-C_4 . En ciertas formas de realización, n es un número entero desde 2 a 6 incluido. Las identidades del grupo R pueden ser metilo, etilo, o cualquier otro grupo orgánico.

En ciertas formas de realización el uso de uniones de profármacos en relación con una sustancia farmacéutica puede mejorar la solubilidad de un agente en agua o en polímero. Por ejemplo, el uso de un profármaco pegilado puede mejorar la solubilidad de un agente en el fluido biocompatible, y de esta manera mejorar la inyectabilidad de la invención. El uso de uniones de profármacos también puede disminuir el punto de fusión de una sustancia farmacéutica sólida, o aumentar la solubilidad de una sustancia farmacéutica en fluidos fisiológicos, mejorando por lo tanto la inyectabilidad de la sustancia farmacéutica.

La sustancia farmacéutica puede estar disuelta en el núcleo biocompatible, después de lo cual puede lixiviar fuera del núcleo y en el fluido circundante. En ciertas formas de realización, la sustancia farmacéutica puede escapar rápidamente de una mezcla de inyección después de la inyección en un sistema fisiológico.

El término “residuo” cuando se aplica a un agente significa una parte de un agente que es sustancialmente idéntica al agente del que deriva, con diferencias menores que surgen en virtud de que se eliminan uno o más átomos para proporcionar puntos de unión para el/los enlazador(es) L. Típicamente, se alterará al menos un grupo funcional del residuo (relativo al agente farmacéuticamente activo parental) para acomodar el enlazador covalente. Esto típicamente implicará la eliminación de un hidrógeno intercambiable y/o un heteroátomo individual, dejando una valencia libre para la unión del enlazador L. Por ejemplo, donde la sustancia farmacéutica incluye un grupo funcional carboxilato, el residuo del agente formado por la eliminación de un grupo hidroxilo puede formar un enlace éster con un grupo hidroxilo en un residuo de éter de polioxietileno, que él mismo se forma por eliminación de un átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo del éter de polioxietileno. En este sentido, el término “residuo” como se usa aquí es análogo al sentido de la palabra como se usa en química de péptidos y proteínas para hacer referencia a un residuo de un aminoácido en un péptido.

Los términos “enlazador” y “enlace”, que se usan de forma intercambiable aquí, se refieren a un enlace directo o a un grupo multivalente de átomos que incorporan y conectan los grupos funcionales de la sustancia farmacéutica activa y un éter de polioxietileno, que se metaboliza en condiciones fisiológicas para liberar el agente activo A'. En ciertas formas de realización, el enlazador es un grupo sustancialmente lineal que tiene no más de 25 átomos, más preferiblemente menos de 10 átomos. Los enlazadores preferidos son los que, tras la liberación del agente tópicamente activo, y cuando se metabolizan adicionalmente, generan subproductos que son no tóxicos e inertes a la concentración de dosis eficaz. Los enlaces directos entre el residuo A y grupo polioxietileno S son particularmente preferidos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Evaluación de la solubilidad de PLGA en solventes orgánicos

Se añadió una muestra de polímero PLGA a los solventes indicados y se rotó durante la noche a temperatura ambiente, y se examinó la mezcla resultante para el material no disuelto. Los resultados se muestran en la tabla 1 a continuación.

ES 2 315 680 T3

TABLA 1

Solubilidad de polímeros de PLGA en solventes orgánicos seleccionados		
Polímero	Solvente	Aspecto visual
PLGA (70:30) 0,2 g	PEG 400, 1 ml	Solución transparente
PLGA (70:30) 0,2 g	PEG 300, 2 ml	Solución transparente
PLGA (70:30) 0,2 g	PEG 200, 2 ml	Solución transparente
PLGA (70:30) 0,1 g	DMA, 20 gotas	Solución transparente
PLGA (85:15) 0,1 g	PEG 400, 1 ml	Parcialmente soluble*
PLGA (50:50) 0,1 g	PEG 400, 1 ml	Parcialmente soluble*
PLGA (85:15) 0,1 g	DMA, 1 ml	Solución transparente
PLGA (50:50) 0,1 g	DMA, 1 ml	Solución transparente
PLGA (90:10) 0,1 g	PEG 400, 2 ml	Parcialmente soluble*
PLGA (70:30) 0,1 g	Crefofor EL, 2 ml	Parcialmente soluble
PLGA (70:30) 0,1 g	Crefofor EL-P, 2 ml	Parcialmente soluble
PLGA (70:30) 0,1 g	Alcohol bencílico, 0,5 ml	Solución transparente
PLGA (70:30) 0,1 g	Benzoato de bencilo, 0,5 ml	Solución miscible

* PLGA (50:50), PLGA (85:15) y PLGA (90:10) fueron suministrados en forma de pella y fueron lentos al disolverse en el solvente PEG.

Quando las soluciones se inyectaron lentamente en agua que contenía NaCl al 0,9%, se observó que las muestras inyectadas formaban geles. La velocidad de gelificación dependía de la identidad del solvente, la proporción de solvente a polímero, y la relación láctido/glicólido del polímero.

Ejemplo de referencia 1

Perfiles de liberación para el cofármaco morfina-diclofenaco de formulaciones de PLGA (70:30)/PEG

Se evaluaron tres formulaciones para comparar los perfiles de liberación para el cofármaco morfina-diclofenaco de diferentes concentraciones de PLGA (70:30): La formulación A se formuló a alrededor de 10 mg/ml de cofármaco morfina-diclofenaco en una solución PLGA (70:30)/PEG 400 (~5% (peso/volumen) de PLGA en PEG). La formulación B se formuló a alrededor de 10 mg/ml de cofármaco morfina-diclofenaco en una solución PLGA (70:30)/PEG 400 (~10% (peso/volumen) de PLGA en PEG). La formulación C se formuló a alrededor de 10 mg/ml de cofármaco morfina-diclofenaco en una solución PLGA (70:30)/PEG 400 (~20% (peso/volumen) de PLGA en PEG).

Cada formulación se cargó en una jeringuilla de 1 ml, y se inyectó una alícuota de 100 μ l en un tubo que contenía 10 ml plasma al 10% en tampón fosfato con HA (ácido hialurónico), pH 7,4. Las muestras se colocaron en un baño de agua a 37°C para el estudio de liberación. A cada punto de tiempo, se eliminó el medio de liberación entero y se cambió con 10 ml de tampón fresco. La solución eliminada se analizó para los contenidos de morfina, diclofenaco y cofármaco mediante HPLC.

Los resultados se muestran de forma gráfica en la figura 1. La morfina se liberó mucho más rápido de la formulación A con PLGA al 5% (peso/volumen). En el día 18 alrededor del 80% de la morfina se había liberado. Los perfiles de liberación de las formulaciones B y C fueron muy similares. En el día 24 alrededor del 80% de la morfina se había liberado de ambas formulaciones. Sin embargo, la mayor concentración de PLGA al 20% (peso/volumen) redujo la liberación inicial significativamente.

No se detectó cofármaco morfina-diclofenaco ya que el cofármaco se hidrolizó en el medio de liberación. Los datos de diclofenaco (datos no mostrados) no eran fiables, debido a la alta unión de proteínas del diclofenaco en el medio de suero.

ES 2 315 680 T3

Ejemplo de referencia 2

Perfil de liberación para el cofármaco morfina-diclofenaco de una formulación de PLGA (50:50)/PEG

5 La formulación se preparó con cofármaco morfina-diclofenaco 12 mg/ml en solución de PLGA (50:50)/PEG 400 (~5% (peso/volumen) de PLGA en PEG) y se cargó en una jeringuilla de 1 ml, y se inyectó una alícuota de 100 μ l en un tubo que contenía 10 ml de plasma al 10% en tampón fosfato con HA (ácido hialurónico), pH 7,4. Las muestras se colocaron en un baño de agua a 37°C. A cada punto de tiempo, se eliminó el medio de liberación entero y se cambió con 10 ml de tampón fresco. Las soluciones eliminadas se analizaron para los contenidos de morfina, diclofenaco y cofármaco mediante HPLC.

15 Los resultados se muestran de forma gráfica en la figura 2. Comparados con los resultados del ejemplo de referencia 1, la liberación de morfina era mucho más lenta en esta formulación de PLGA (50:50), incluso donde la concentración de PLGA era tan baja como ~5% (peso/volumen). Alrededor del 80% de la morfina se liberó durante 40 días. Lo más probable es que el mayor peso molecular del PLGA (50:50) reduzca la velocidad de liberación de morfina.

Ejemplo de referencia 3

Perfiles de liberación para el cofármaco morfina-diclofenaco de PLGA (70:30) con solventes no poliméricos

20 Se evaluaron dos formulaciones para este estudio: la formulación A se formuló a alrededor de 8 mg/ml del cofármaco morfina-diclofenaco en una solución de PLGA (70:30)/DMA (40% (peso/volumen) de PLGA en DMA). La formulación B se formuló a alrededor de 10 mg/ml del cofármaco morfina-diclofenaco en una solución de PLGA (70:30)/benzoato de bencilo (20% (peso/volumen) de PLGA en benzoato de bencilo).

25 Cada formulación se cargó en una jeringuilla de 1 ml, y se inyectó una alícuota de 100 μ l en un tubo que contenía 10 ml plasma al 10% en tampón fosfato con HA (ácido hialurónico), pH 7,4. Las muestras se colocaron en un baño de agua a 37°C para el estudio de liberación. A cada punto de tiempo, se eliminó el medio de liberación entero para la formulación de DMA y se cambió con 10 ml de tampón fresco, mientras que sólo se eliminaron 5 ml del medio de liberación para la formulación de benzoato de bencilo y se remplazaron con 5 ml de tampón fresco. Las soluciones eliminadas se analizaron para los contenidos de morfina, diclofenaco y cofármaco mediante HPLC.

30 Los resultados se muestran en las figuras 3 (DMA) y 4 (benzoato de bencilo). El perfil de liberación de morfina de la formulación de DMA es muy similar al de la formulación con PLGA al 5% (peso/volumen) en el ejemplo de referencia 1, aunque la concentración de PLGA en la formulación de DMA era del 40% (peso/volumen). Sin embargo, la liberación de morfina era más lenta en la formulación de benzoato de bencilo. En el día 35 alrededor del 46% de la morfina se había liberado. DMA es más hidrofílico que el benzoato de bencilo, que es un solvente oleaginoso. Añadiendo estos solvente(s) orgánicos a las formulaciones de PLGA, se puede ajustar la velocidad de liberación del fármaco.

40

45

50

55

60

65

ES 2 315 680 T3

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica inyectable que comprende:

- 5 (a) un profármaco, que comprende una sustancia farmacéutica unida covalentemente a un éter de polioxietileno;
- (b) un polímero de poli(DL-láctido-glicólido) (PLGA) biocompatible y bioerosionable;
- 10 (c) en donde el profármaco sirve como solvente de fase líquida para el polímero PLGA, y el polímero PLGA se disuelve en el profármaco, y;
- (d) en donde la composición forma una fase de gel cuando dicha composición entra en contacto con agua o fluidos corporales.
- 15

2. La composición de la reivindicación 1, en donde el éter de polioxietileno es un polietilenglicol y el peso molecular medio del polietilenglicol está entre alrededor de 100 y alrededor de 6000.

20 3. La composición de la reivindicación 1, en donde el éter de polioxietileno es un polietilenglicol y el peso molecular medio del polietilenglicol está entre alrededor de 200 y alrededor de 400.

4. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento, en donde dicho medicamento forma un gel polimérico de distribución de fármaco de liberación sostenida en un sujeto tras la administración.

25

5. Uso de una composición según las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento en donde dicho medicamento se va a coadministrar con un fluido acuoso.

30 6. El uso según la reivindicación 5 en donde el fluido acuoso es solución salina tamponada.

7. El uso según la reivindicación 5 en donde el fluido acuoso es un hidrogel.

35 8. El uso según la reivindicación 5 en donde el fluido acuoso y la composición se van a administrar a través de una aguja de doble luz.

9. El uso según la reivindicación 7 en donde el fluido acuoso y la composición se van a administrar a través de una aguja de doble luz.

40 10. El uso según la reivindicación 5 en donde el fluido acuoso y la composición se mezclan inmediatamente antes de la administración.

11. El uso según la reivindicación 7 en donde el fluido acuoso y la composición están cada uno contenido en una jeringuilla separada.

45 12. Un dispositivo de distribución de fármaco que contiene una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

13. El dispositivo según la reivindicación 12 en donde el dispositivo tiene al menos una abertura.

50 14. El dispositivo según la reivindicación 12 en donde el dispositivo es un tubo abierto.

55

60

65

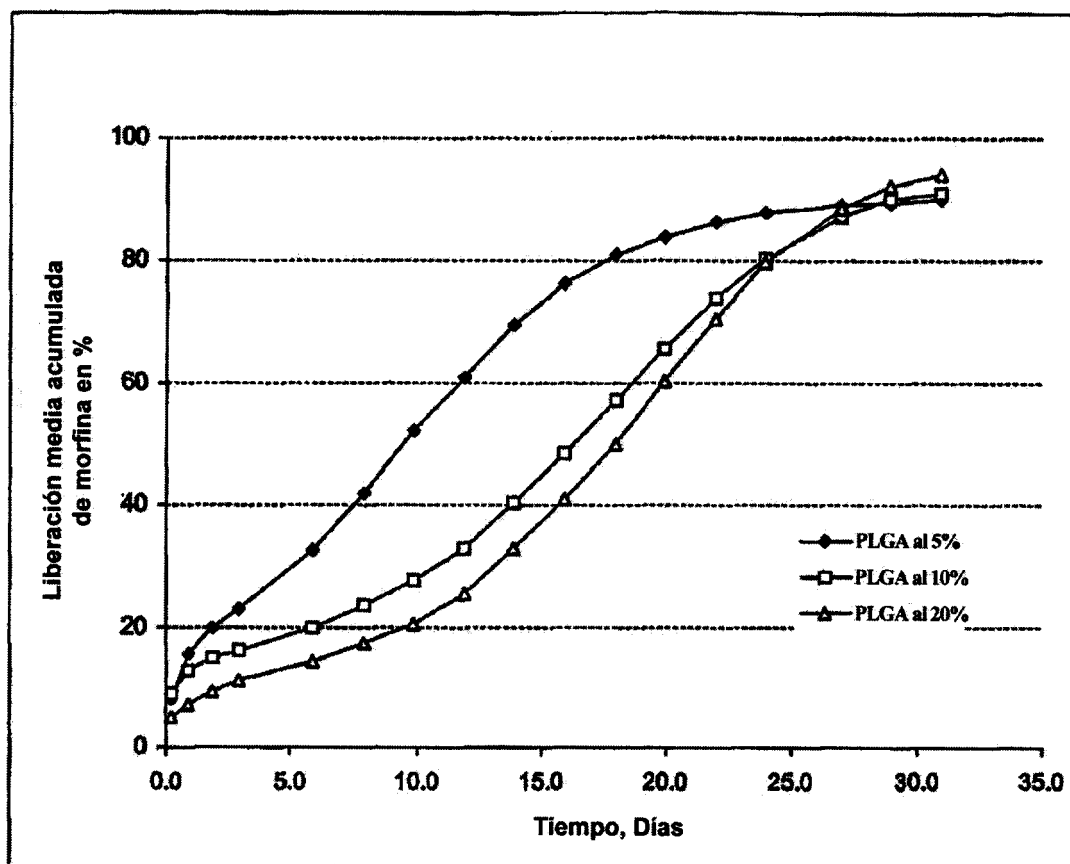


Figura 1

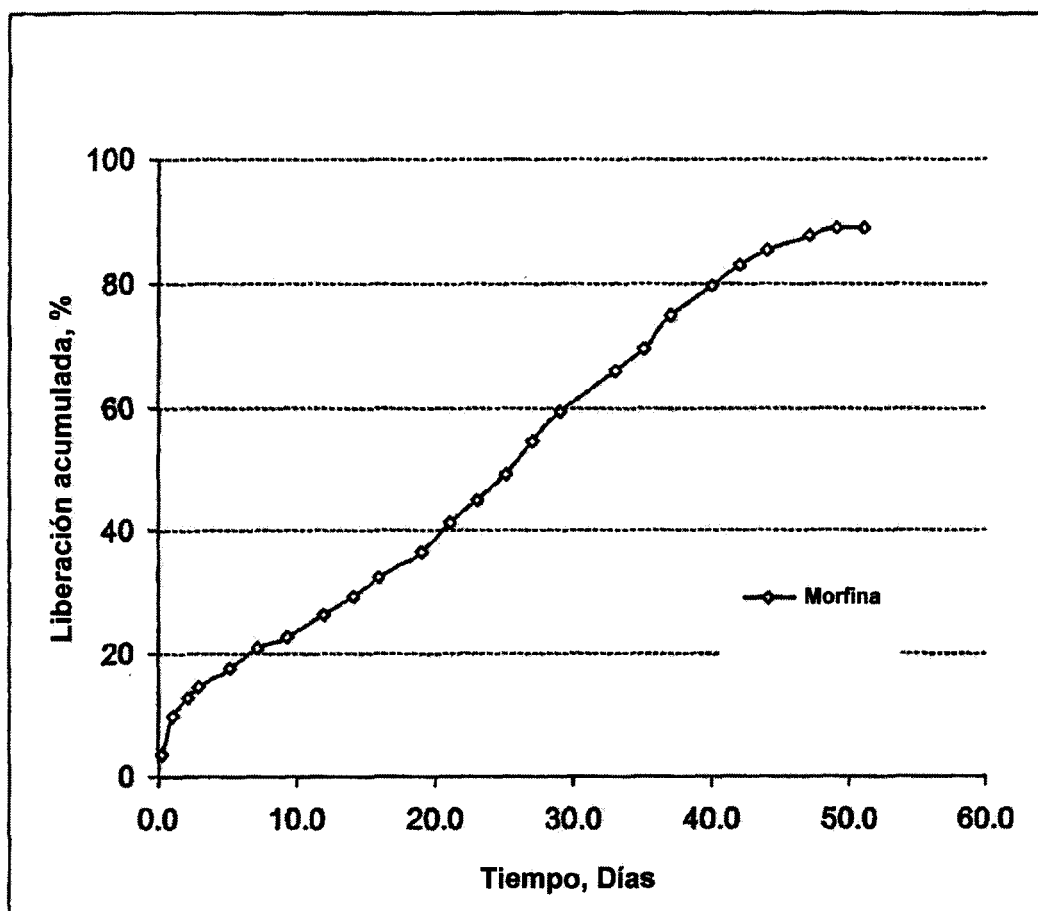


Figura 2

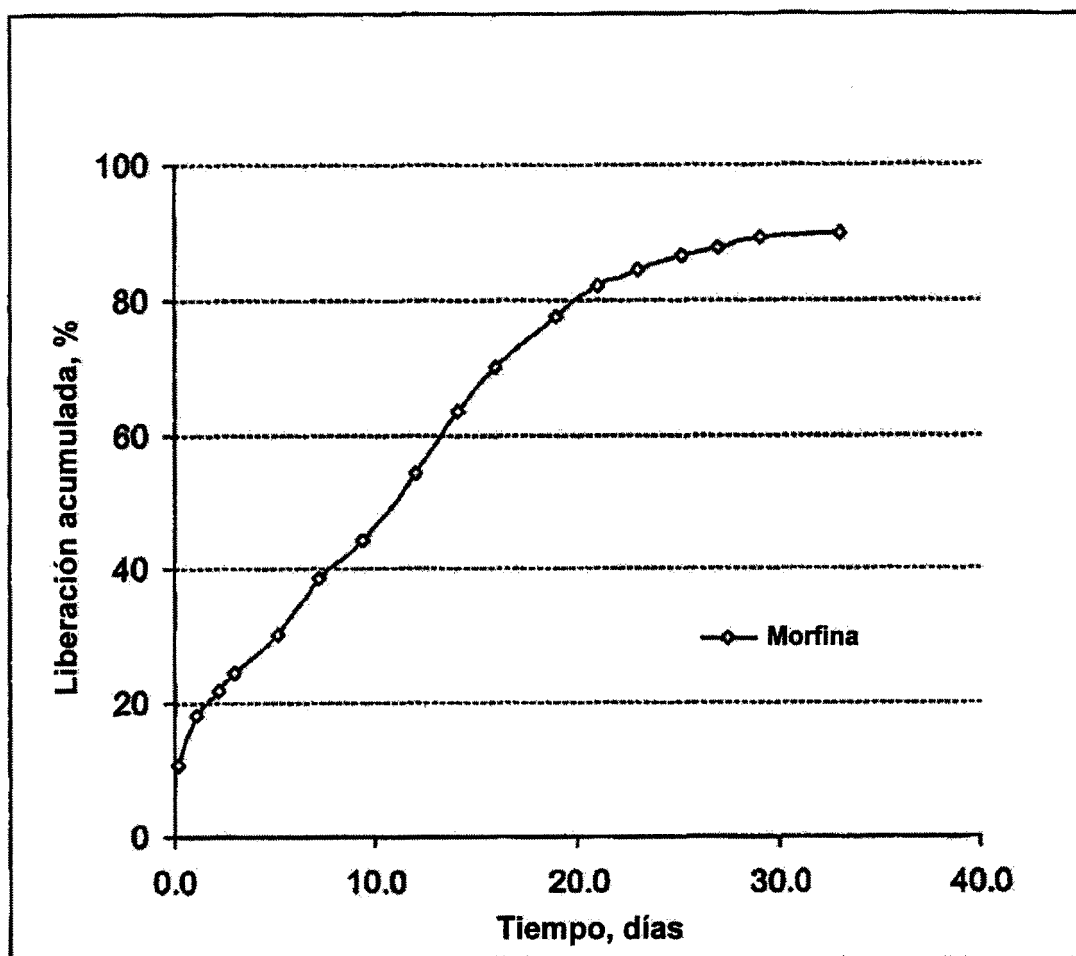


Figura 3

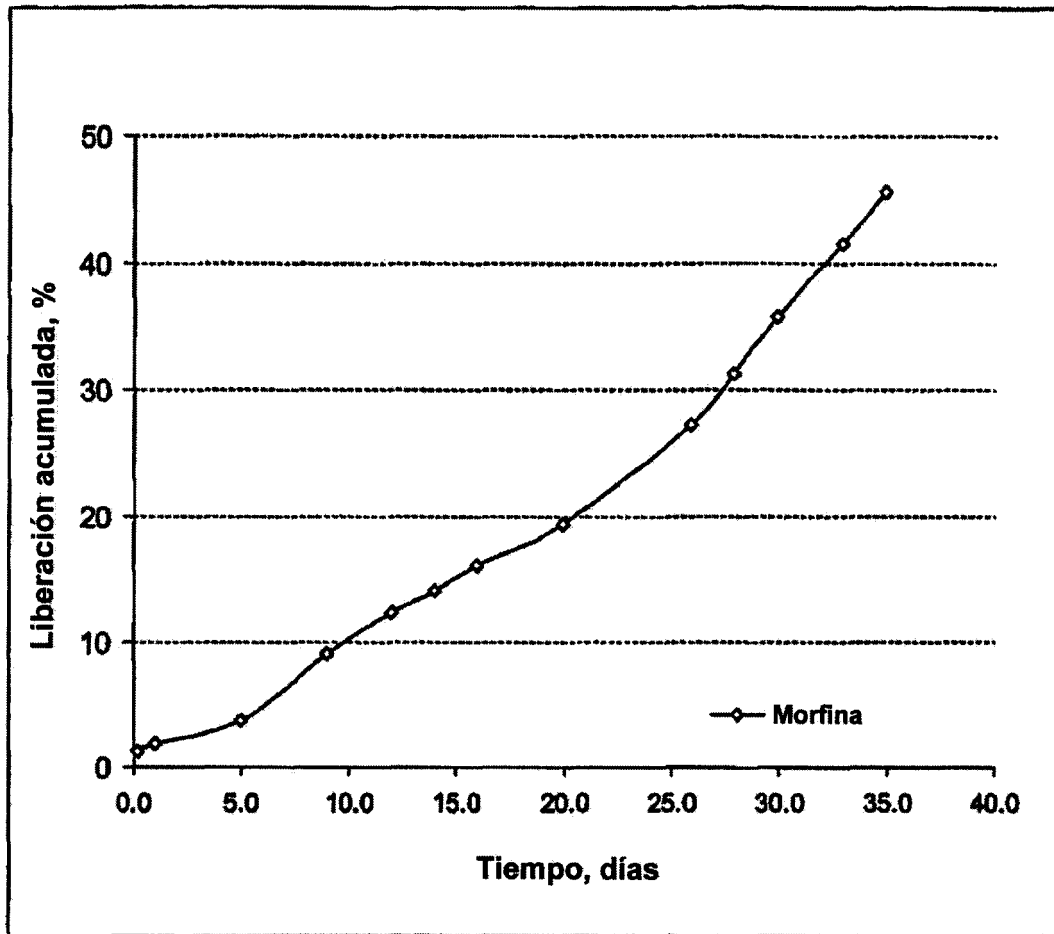


Figura 4