



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 321 505**

51 Int. Cl.:
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03771916 .8**
96 Fecha de presentación : **28.07.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1539101**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.06.2005**

54 Título: **Composiciones de depósito de polímero multimodal inyectables y empleo de las mismas.**

30 Prioridad: **31.07.2002 US 399832 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.06.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.06.2009

73 Titular/es: **ALZA Corporation**
1900 Charleston Road, P.O. Box 7210
Mountain View, California 94039-7210, US

72 Inventor/es: **Chen, Guohua;**
Houston, Paul;
Kleiner, Lothar y
Wright, Jeremy

74 Agente: **Molinero Zofío, Félix**

ES 2 321 505 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones de depósito de polímero multimodal inyectables y empleo de las mismas.

5 La presente invención se refiere en general a una composición de depósito que puede inyectarse en el punto deseado dentro del cuerpo de un paciente para formar un implante que proporcione una liberación controlada y sostenida de un agente benéfico. Más concretamente, la presente invención se refiere a composiciones de depósito de un agente benéfico y una matriz polimérica, la cual tiene una serie de polímeros bioerosionables y biocompatibles, donde cada polímero de la serie de polímeros tiene un peso molecular medio de peso específico y la matriz polimérica tiene una
10 distribución de peso molecular ancha, preferiblemente una distribución multimodal, de la serie de polímeros. La matriz polimérica facilita el aclareo de la cizalladura y mejora la inyectabilidad de la composición de depósito. La presente aplicación describe también un método de empleo de la composición de depósito para administrar un agente benéfico a un paciente.

15 Durante muchos años se han usado polímeros biodegradables en aplicaciones médicas. Entre los dispositivos compuestos de polímeros biodegradables están las suturas, los clips quirúrgicos, las grapas, los implantes y los sistemas de administración de medicamentos. La mayoría de estos polímeros biodegradables se basan en glicolido, láctido, caprolactona y en copolímeros de los mismos.

20 Los polímeros biodegradables pueden ser materiales termoplásticos, lo cual quiere decir que se los puede calentar y se les puede dar diversas formas, como fibras, clips, grapas, alfileres, películas, etc. Por otra parte, también pueden ser materiales termoestables formados por reacciones reticuladas que conducen a materiales de gran peso molecular que no se funden ni forman líquidos fluidos a elevadas temperaturas. Aunque los polímeros biodegradables termoplásticos y termoestables tienen muchas aplicaciones útiles en la biomedicina, muestran diversas limitaciones de importancia
25 cuando se los utiliza en los cuerpos de diversos animales, a saber, los seres humanos, los mamíferos, los pájaros, los peces y los reptiles.

Los sistemas de administración de medicamentos por implante sólido que contienen un medicamento incorporado en polímeros biodegradables termoplásticos o termoestables se han usado profusamente y con éxito. Dichos implantes
30 tienen que insertarse en el cuerpo por una incisión que a veces es mayor de lo deseable para los facultativos y que a veces producen el rechazo en los pacientes a aceptar dicho sistema de administración de implante o medicamento. Las patentes de E.E.U.U. Nos. 5,456,679, 5,336,057, 5,308,348, 5,279,608, 5,234,693, 5,234,692, 5,209,746, 5,151,093, 5,137,727, 5,112,614, 5,085,866, 5,059,423, 5,057,318, 4,865,845, 4,008,719, 3,987,790 y 3,797,492 se consideran representativas de dichos sistemas de administración de medicamentos. En dichas patentes se dan a conocer dispositivos de depósito, dispositivos de administración osmótica y dispositivos de administración pulsátil para suministrar
35 agentes benéficos.

Con los sistemas de administración de medicamentos por inyección, como pequeñas partículas, microesferas o microcápsulas, se evita practicar la incisión requerida por los sistemas de administración de medicamentos por implante. Sin embargo, no siempre satisfacen estos materiales la demanda de implantes biodegradables. Estos materiales
40 consisten por naturaleza en partículas, no forman una película continua o implante sólido con la integridad estructural requerida para ciertas prótesis y las partículas tienden a agregarse, por lo que su comportamiento es difícil de predecir. Cuando se insertan en ciertas cavidades corporales como la boca, los hoyos periodontales, el ojo o la vagina, donde existe considerable flujo de fluido, estas pequeñas partículas, microesferas o microcápsulas no quedan bien retenidas
45 debido a su pequeño tamaño y naturaleza discontinua. Además, si hay complicaciones, la remoción de los sistemas de microcápsulas o pequeñas partículas del cuerpo sin intervención quirúrgica extensiva es considerablemente más difícil que en el caso de los implantes sólidos. Por añadidura, la fabricación, el almacenamiento y la inyectabilidad de microesferas o microcápsulas preparadas a partir de estos polímeros y que contienen medicamentos para su liberación dentro del cuerpo presentan problemas.

50 La técnica ha desarrollado diversos sistemas de administración de medicamentos en respuesta a los retos de los que se acaba de tratar. Las patentes de E.E.U.U. Nos. 5,990,194, 5,780,044, 5,733,950, 5,620,700, 5,599,552, 5,556,905, 5,278,201, 5,242,910 y 4,938,763, y la publicación PCT WO 98/27962 se consideran representativas. En estas patentes se dan a conocer composiciones poliméricas para implantes inyectables utilizando disolventes y/o plastificantes.

55 Ravivarapu, H. B. *et al* ("Polymer and microsphere blending to alter the release of a peptide from plga microspheres" ["Mezcla de polímero y microesfera para alterar la liberación de un péptido desde microesferas plga"], *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50 (2000), páginas 263-270) da a conocer un estudio del efecto de la mezcla de polímero y microesfera en la consecución tanto de una liberación inicial suficiente como de la deseada liberación continua de un péptido desde microesferas poli (D,L-láctido-coglucósido).

60 JAIN, R. A. ("The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly (lactide-co-glycoside) (PLGA) devices", ["Las técnicas de producción de diversos dispositivos poli (D,L-láctido-coglucósido) (PLGA) biodegradables cargados de fármaco"] *Biomaterials* 21 (2000) 2475-2490) es una reseña donde se revisan técnicas para producir dispositivos PLGA biodegradables cargados de fármaco (que consisten en microesferas, nanopartículas, implantes, píldoras, películas y un líquido que se solidifica *in situ* al entrar en contacto con fluido fisiológico).

ES 2 321 505 T3

En WO 02/45689 A se da a conocer una composición para la administración sostenida de un fármaco poco soluble en agua que comprende (i) un copolímero dibloque anfifílico; (ii) un fármaco poco soluble en agua, y (iii) un polímero biodegradable disperso o suspendido en polietilenglicol o un derivado adecuado del mismo.

5 Las composiciones poliméricas para implantes inyectables anteriormente descritas utilizan disolventes/plastificantes que son muy o relativamente solubles en los fluidos corporales acuosos para facilitar la rápida solidificación del polímero en el punto del implante y estimular la difusión del medicamento desde el implante. Un serio problema lo constituye la rápida migración de agua a dichos implantes utilizando disolventes poliméricos solubles en agua cuando los implantes están colocados en el cuerpo y expuestos a fluidos corporales acuosos. El resultado de la rápida absorción de agua es muchas veces que los implantes presentan estructuras porosas sin homogeneidad en el tamaño ni en la forma. Típicamente, los poros de la superficie adoptan una estructura de poros en forma de dedo que se extiende un tercio de milímetro o más desde la superficie del implante hasta el implante mismo, mientras que dichos poros en forma de dedo están abiertos en la superficie del implante al entorno de uso. La característica de la rápida absorción de agua resulta a menudo en una liberación incontrolada del agente benéfico que se manifiesta por una rápida liberación inicial del agente benéfico de la composición del polimérica, que corresponde a una “ruptura” del agente benéfico cuando es liberado del implante. Muy frecuentemente dicha ruptura hace que una parte sustancial, si no toda, del agente benéfico, sea liberada en un espacio de tiempo muy breve, por ej. unas horas ó 1-2 días. Dicho efecto puede ser inaceptable, especialmente cuando se desea una liberación controlada, esto es, la liberación del agente benéfico de manera controlada a lo largo de un espacio de tiempo mayor de dos semanas, hasta un mes, o donde haya una ventana terapéutica estrecha y una liberación excesiva de agente benéfico pueda acarrearle al individuo en tratamiento consecuencias adversas, o donde sea necesario imitar el perfil diario, producido de forma natural, de agentes benéficos, como hormonas y similares, en el cuerpo del individuo en tratamiento.

Por consiguiente, cuando se implantan dichos dispositivos, los poros en forma de dedo permiten una absorción muy rápida de fluidos corporales acuosos hacia el interior del implante, con la consiguiente disolución, inmediata y rápida, de significativas cantidades de agente benéfico y la difusión del agente benéfico en el entorno de uso, produciendo el efecto ruptura descrito más arriba.

Además, la rápida absorción de agua puede provocar una precipitación de polímeros tan precipitada que el implante que se produzca sea un implante endurecido o de piel endurecida. Los poros interiores y gran parte del interior del polímero que contiene el agente benéfico están cerrados al con los fluidos corporales, mientras que se puede producir una significativa reducción de la liberación de agente benéfico a lo largo de un espacio de tiempo nada insignificante (“tiempo muerto”). Dicho tiempo muerto no es deseable teniendo en cuenta que se trata de presentar una liberación controlada y sostenida de agente benéfico al individuo en tratamiento. Lo que se observa entonces es una rotura de agente benéfico que es liberado en un breve espacio de tiempo inmediatamente después de la implantación, un tiempo muerto en el que se libera muy poco agente benéfico o nada en absoluto, y consiguientemente hay una continua liberación de agente benéfico (suponiendo que quede agente benéfico tras la ruptura) hasta que se agota el suministro de agente benéfico.

Se han descrito diferentes formas de controlar la ruptura y de modular y estabilizar la liberación del agente benéfico. Las patentes de E.E.U.U. Nos. 6,130,200, 5,990,194, 5,780,044, 5,733,950, 5,656,297, 5,654,010, 4,985,404 y 4,853,218 y la publicación PCT WO 98/27962 se consideran representativas. A pesar de lograr cierto éxito, dichos métodos no han sido totalmente satisfactorios, por el gran número de agentes benéficos que serían liberados en la práctica por los implantes.

Un problema adicional que presentan las anteriores composiciones de depósito basadas en disolventes es que la viscosidad de la composición inyectable es relativamente alta, sobre todo cuando se usan polímeros de mayor peso molecular, lo que hace que la fuerza de inyección necesaria para introducir la composición en el cuerpo del paciente sea también mayor (véase, por ej., la patente de E.E.U.U. No. 6,130,200). Sin embargo, es deseable que el gel tenga una gran viscosidad para mantener la integridad del depósito tras la inyección y durante el periodo de administración, y también para facilitar las características de la suspensión deseada del agente benéfico en el gel.

Para resolver este problema, los que trabajan en este campo han empleado diversos métodos para reducir la viscosidad total, como el uso de polímeros de menor peso molecular, una proporción polímero/disolvente más baja y agentes que posibilitan la reducción de la viscosidad. Véase, por ejemplo, las patentes de E.E.U.U. Nos. 5,733,950, 5,780,044 y 5,990,194 otorgadas a Dunn *et al.* En la solicitud internacional WO 98/27962 y en las solicitudes provisionales de E.E.U.U. co-pendientes y de propiedad conjunta con número de serie 60/336,254 y 60/336,307 se describe la formación de una composición de gel tixotrópica que asegura el aclareo de la cizalladura y una inyectabilidad del gel más aceptable, a fin de disminuir la fuerza de inyección necesaria para expulsar el gel de la jeringuilla y reducir también la probabilidad de causar molestias sustanciales al paciente utilizando agujas más pequeñas de lo que se sería necesario en caso contrario.

A pesar de haber logrado cierto éxito, los sistemas anteriormente descritos no son totalmente satisfactorios. Por ejemplo, dichos métodos pueden provocar la sedimentación de las partículas del medicamento, una mayor ruptura inicial de la liberación, cantidades relativamente altas de agente emulsionante, por ej., un tercio aproximadamente del peso total de la composición, problemas de fabricación relacionados con la volatilidad del disolvente, desnaturación de medicamentos de proteínas y péptidos y otros similares. Además de esto, el requisito de que el polímero bioerosionable tenga un peso molecular bajo es bastante restrictivo desde el punto de vista de la fabricación.

ES 2 321 505 T3

Se ha descubierto que en ciertos sistemas, las composiciones de depósito con matriz polimérica, que tiene una serie de polímeros bioerosionables y biocompatibles, donde cada polímero de la serie de polímeros tiene un peso molecular medio de peso específico y la matriz polimérica tiene una distribución de peso molecular ancha, teniendo la matriz polimérica una distribución de peso molecular ancha de la serie de polímeros (por ej. una distribución multimodal de polímeros con peso molecular alto, medio y bajo), disueltas en un disolvente polimérico adecuado, dan como resultado composiciones de depósito que muestran una mejora del comportamiento de aclareo de cizalladura y una fuerza de inyección aún más reducida en comparación con formulaciones de depósito de gel anteriormente descritas. Las composiciones de aclareo muestran flujo no newtoniano, esto es, aclareo de cizalladura a una tasa menor de aclareo de cizalladura en comparación con formulaciones de depósito de gel anteriormente descritas que tienen una gama más reducida de distribución de peso molecular (por ej. distribución unimodal de polímeros de peso molecular medio), lo que da por resultado composiciones de depósito que son fácilmente inyectables mediante agujas de calibre que al usarse no le resultan indebidamente molestas al paciente.

15 Resumen de la invención

La presente invención está destinada a atender a las necesidades de la técnica mencionadas más arriba y suministra una composición de depósito inyectable que muestra un comportamiento de aclareo de la cizalladura mejorado y por tanto una fuerza de inyección más reducida, y que usa una aguja de pequeño diámetro (por ej. calibre 16 y más). En particular, la composición de depósito inyectable aumenta el comportamiento de aclareo de la cizalladura y la homogeneidad de la composición de la composición de depósito, sin que se sedimente el agente benéfico. La composición. La composición suministra una liberación sostenida de un agente benéfico limitando al mismo tiempo cualquier efecto ruptura inicial, y ofrece un aumento de la flexibilidad de la composición respecto a la proporción polímero/disolvente y al peso molecular del polímero bioerosionable. Las composiciones de depósito de la presente invención reducen significativamente la fuerza de inyección sin poner en peligro el perfil de la liberación *in vivo* del agente benéfico.

Según la presente invención, se suministra una composición de depósito inyectable que comprende:

- a. una matriz polimérica que comprende una serie de polímeros basados en ácido láctico donde cada polímero de dicha serie tiene un peso molecular medio de peso especificado; la matriz polimérica tiene una distribución de peso molecular de la serie de polímeros donde el peso molecular medio de peso (Mw) dividido entre el peso molecular medio de número (Mn) es mayor de 2.
- b. un disolvente con miscibilidad en agua menor o igual a 7% a 25°C, en cantidad efectiva para plastificar el polímero y formar un gel con el mismo, y
- c. un agente benéfico disuelto o disperso en el gel.

Preferiblemente, el primero de la serie de polímeros tiene un peso molecular medio en peso del orden de 3.000 a 10.000 y el segundo de la serie tiene un peso molecular medio en peso mayor de 30.000, mientras que la matriz polimérica tiene una distribución de peso molecular bimodal de la serie de polímeros.

Más preferiblemente, el primero de la serie de polímeros tiene un peso molecular medio en peso del orden de 3.000 a 10.000, el segundo de la serie tiene un peso molecular medio en peso mayor de 30.000 y un tercer polímero de la serie tiene un peso molecular medio en peso del orden de 10.000 a 30.000, mientras que la matriz polimérica tiene una distribución multimodal del peso molecular de la serie de polímeros.

En un aspecto de la invención, el disolvente se elige de entre los del grupo formado por alcoholes aromáticos, ésteres de ácidos aromáticos, cetonas aromáticas y mezclas de los mismos.

En otro aspecto de la invención, la matriz polimérica comprende hasta 95% en peso de polímero de peso molecular bajo (LMW), hasta 95% en peso de polímero de peso molecular alto y hasta 95% en peso de polímero de peso molecular medio.

En otro aspecto de la invención, el polímero es un copolímero del ácido láctico y del ácido glicólico.

Preferiblemente, el disolvente tiene una miscibilidad en agua menor o igual al 5% en peso a 25°C.

Más preferiblemente, el disolvente tiene una miscibilidad en agua menor o igual al 3% en peso a 25°C.

Más preferiblemente aún, el disolvente tiene una miscibilidad en agua menor o igual al 1% en peso a 25°C.

Y más preferiblemente aún, por último, el disolvente tiene una miscibilidad en agua menor o igual al 0,5% en peso a 25°C.

ES 2 321 505 T3

En otro aspecto de la invención, el disolvente es un alcohol aromático con la siguiente fórmula estructural (I):



5

en la que Ar es un grupo de heteroarilo sustituido o no sustituido, n es cero ó 1 y L es una fracción de enlace.

Preferiblemente, Ar es arilo monocíclico o heteroarilo, n es 1 y L es alquileo inferior que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo.

10

En otro aspecto de la invención, el disolvente es un éster de un ácido aromático, éster que a su vez es un éster alquilo inferior o un éster aralquilo del ácido benzoico, donde, preferiblemente, el éster aralquilo del ácido benzoico es benzoato de bencilo y el éster alquilo inferior de ácido benzoico es etil benzoato.

15

En otro aspecto de la invención, el disolvente es una mezcla de un alcohol aromático y un éster de un ácido aromático.

En otro aspecto de la invención, la proporción del alcohol aromático y del éster de un ácido aromático es del orden de 1% a 99% en peso.

20

En otro aspecto de la invención, la composición incluye además uno o más disolventes elegidos de entre los del grupo formado por triacetina, diacetina, tributirina, citrato de trietil, citrato de tributilo, citrato de acetilo trietilo, citrato de acetilo tributilo, trietilglicéridos, fosfato de trietilo, ftalato de dietilo, tartrato de dietilo, aceite mineral, polibuteno, silicona líquida, glicerina, etilenglicol, polietilenglicol, carbonato de propileno, carbonato de etileno, butirolactona, óxido de etileno, óxido de propileno, N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, glicerina formal, acetato de metilo, acetato de etilo, metiletilcetone, dimetilformamida, dimetil sulfóxido, tetrahidrofurano, caprolactam, decilmetil sulfóxido, ácido oleico, 1-dodecilazaciclo-heptano-2-ona y mezclas de los mismos.

25

También se describe en este documento una composición de depósito inyectable que comprende:

30

a. una matriz polimérica que comprende una serie de polímeros bioerosionables y biocompatibles, donde el primero de una serie de polímeros es un polímero de peso molecular bajo (LMW), y el segundo de dicha serie es un polímero de peso molecular alto (HMW), mientras que la matriz polimérica tiene una distribución de peso molecular bimodal de la serie de polímeros.

35

b. un disolvente elegido de entre los del grupo formado de alcoholes aromáticos, ésteres de ácidos aromáticos, cetonas aromáticas y mezclas de los mismos, teniendo dichos disolventes una miscibilidad en agua menor o igual al 7% a 25°C y presente en una cantidad efectiva para plastificar el polímero y formar un gel con el mismo, y

40

c. un agente benéfico disuelto o disperso en el gel.

También se describe en este documento una composición de depósito inyectable que comprende:

45

a. una matriz polimérica que comprende una serie de polímeros bioerosionables y biocompatibles de la serie de polímeros. donde el primero de una serie de polímeros es un polímero de peso molecular bajo (LMW), y el segundo de dicha serie es un polímero de peso molecular alto (HMW), un tercero de la serie es un polímero de peso molecular medio (MMW) mientras que la matriz polimérica tiene una distribución de peso molecular ancha, multimodal, de la serie de polímeros.

50

b. un disolvente elegido de entre los del grupo formado por alcoholes aromáticos, ésteres de ácidos aromáticos, cetonas aromáticas y mezclas de los mismos, teniendo dicho disolvente una miscibilidad en agua menor o igual al 7% a 25°C y presente en una cantidad efectiva para plastificar el polímero y formar un gel con el mismo, y

55

c. un agente benéfico disuelto o disperso en el gel.

Así pues, la composición de depósito de la presente invención tiene una fuerza de inyección reducida en comparación con una composición de depósito con un polímero bioerosionable y biocompatible de distribución de peso molecular unimodal más estrecha.

60

También se describe en este documento un método para administrar, local o sistémicamente, un agente benéfico a un paciente, método que consiste en implantar bajo la superficie del cuerpo del paciente una composición que contiene el agente benéfico, una matriz polimérica que comprende una serie de polímeros bioerosionables y biocompatibles donde cada uno de la serie de polímeros tiene un peso molecular medio de peso especificado, mientras que la matriz polimérica tiene una distribución de peso molecular ancha de la serie de polímeros, en donde el primer polímero de la serie de es un polímero de peso molecular bajo (LMW), el segundo polímero de la serie es un polímero de peso molecular alto (HMW) y, opcionalmente, un tercer polímero de la serie es un polímero de peso molecular medio (MMW),

65

ES 2 321 505 T3

más un disolvente elegido de entre los del grupo formado por alcoholes aromáticos, ésteres de ácidos aromáticos, cetonas aromáticas y mezclas de los mismos, teniendo dicho disolvente una miscibilidad en agua menor o igual al 7% a 25°C y presente en una cantidad efectiva para plastificar el polímero y formar un gel con el mismo.

5 También se describe en este documento un método para administrar, local o sistémicamente, un agente benéfico a un paciente, método que consiste en implantar bajo la superficie del cuerpo del paciente una composición que contiene el agente benéfico, una matriz polimérica que comprende una serie de polímeros bioerosionables y biocompatibles donde cada uno de la serie de polímeros tiene un peso molecular medio de peso especificado, mientras que la matriz polimérica tiene una distribución de peso molecular ancha de la serie de polímeros, en donde el primer polímero de la serie de es un polímero de peso molecular bajo (LMW), el segundo polímero de la serie es un polímero de peso molecular alto (HMW) y, opcionalmente, un tercer polímero de la serie es un polímero de peso molecular medio (MMW), más un disolvente elegido de entre los del grupo formado por alcoholes aromáticos, ésteres de ácidos aromáticos, cetonas aromáticas y mezclas de los mismos, teniendo dicho disolvente una miscibilidad en agua menor o igual al 7% a 25°C y presente en una cantidad efectiva para plastificar el polímero y formar un gel con el mismo.

15 La matriz polimérica comprende una serie de polímeros bioerosionables y biocompatibles donde cada uno de la serie de polímeros tiene un peso molecular medio de peso especificado, mientras que la matriz polimérica tiene una distribución de peso molecular ancha de la serie de polímeros, en donde el primero de la serie de polímeros tiene un peso molecular bajo (LMW) con un peso molecular medio en peso del orden de 3.000 a 10.000, el segundo de la serie de polímeros tiene un peso molecular alto (HMW) con un peso molecular medio en peso del orden de 30.000 a 250.000, y opcionalmente un tercer polímero de la serie es un polímero de peso molecular medio (MMW) con un peso molecular medio en peso del orden de 10.000 a 30.000.

25 Preferiblemente, la matriz polimérica comprende aproximadamente de 0% en peso a 95% en peso de polímero de peso molecular bajo (LMW), preferiblemente de 20% en peso a 90% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular bajo (LMW), más preferiblemente de 30% en peso a 80% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular bajo (LMW), y más preferiblemente aún de 40% en peso a 75% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular bajo (LMW); de aproximadamente 0% en peso a 95% en peso de polímero de peso molecular alto (HMW), preferiblemente de 0% en peso a 70% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular alto (HMW), preferiblemente de 0% en peso a 50% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular alto (HMW), preferiblemente de 5% en peso a 40% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular alto (HMW), más preferiblemente de 10% en peso a 30% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular alto (HMW), y más preferiblemente aún de 15% en peso a 25% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular alto (HMW), y de aproximadamente de 0% en peso a 95% en peso de polímero de peso molecular medio (MMW), preferiblemente de 20% en peso a 90% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular medio (MMW), más preferiblemente de 30% en peso a 80% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular medio (MMW), y más preferiblemente aún de 40% en peso a 60% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular medio (MMW).

40 En las materializaciones elegidas, los polímeros incluyen, pero no de forma excluyente, poliláctidos, policaprolactones, polianhídridos, poliaminas, poliuretanos, poliésteramidas, poliortoésteres, polidioxanonas, poliacetales, poliacetales, policarbonatos, polifosfoésteres, polioxaésteres, poliortocarbonatos, polifosfacenos, succinatos, ácido poli(málico), poli(aminoácidos), polivinilpirrolidona, polietilenglicol, polihidrocelulosa, quitina, chitosán, ácido hialurónico y copolímeros, terpolímeros y mezclas de los mismos; más preferiblemente, los polímeros son poliláctidos, esto es, un polímero basado en ácido láctico que puede basarse exclusivamente en ácido láctico o puede ser un polímero basado en ácido láctico y ácido glicólico, y que puede incluir pequeñas cantidades de otros monómeros que no afectan sustancialmente a los resultados ventajosos que pueden obtenerse según la presente invención.

50 Preferiblemente, el disolvente se elige de entre los del grupo formado por un alcohol aromático, un éster de un ácido aromático y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el sistema libera un 40% en peso o menos del agente benéfico presente en el gel viscoso dentro de las 24 horas siguientes a la implantación, mientras que la composición implantada tiene un índice de ruptura de 12 o menos, preferiblemente 8 o menos.

Breve descripción de los dibujos

55 Todo lo anteriormente expuesto y otros objetivos, características y ventajas de la presente invención se entenderán más fácilmente con la lectura de la siguiente descripción detallada en conjunción con los dibujos, en los que:

60 La Figura 1 es un gráfico que ilustra el comportamiento reológico de las composiciones de depósito de gel presentes en esta invención (formulaciones 1-3).

La Figura 2 es un gráfico que ilustra los diagramas de cromatografía de permeación sobre gel (GPC) de polímeros PLGA con diferente distribución de peso molecular presentes en esta invención.

65 La Figura 3 es un gráfico que ilustra el comportamiento reológico de las composiciones de depósito de gel presentes en esta invención (formulaciones 4-6).

La Figura 4 es un gráfico que ilustra el comportamiento reológico de las composiciones de depósito de gel presentes en esta invención (formulaciones 7-9).

La Figura 5 es un gráfico que ilustra la fuerza de inyección de las composiciones de depósito de gel presentadas en esta invención (formulaciones 7-9).

5 La Figura 6 es un gráfico que ilustra el comportamiento reológico de las composiciones de depósito de gel presentes en esta invención (formulaciones 10-12).

La Figura 7 es un gráfico que ilustra el comportamiento reológico de las composiciones de depósito de gel presentes en esta invención (formulaciones 13-15).

10 La Figura 8 es un gráfico que ilustra la fuerza de inyección de las composiciones de depósito de gel presentadas en esta invención (formulaciones 13-15).

La Figura 9 es un gráfico que ilustra el comportamiento reológico de las composiciones de depósito de gel presentes en esta invención (formulaciones 16-18).

15 La Figura 10 es un gráfico que ilustra la fuerza de inyección de las composiciones de depósito de gel presentadas en esta invención (formulaciones 16-18).

20 La Figura 11 es un gráfico que ilustra el comportamiento reológico de las composiciones de depósito de gel presentes en esta invención (formulaciones 19-21).

La Figura 12 es un gráfico que ilustra la fuerza de inyección de las composiciones de depósito de gel presentadas en esta invención (formulaciones 19-21).

25 La Figura 13 es un gráfico que ilustra el perfil de liberación *in vivo* de hidrocloreuro de bupivacaína obtenido de composiciones de depósito presentes en esta invención (formulaciones 22-23).

Descripción detallada de la invención

30 *Consideraciones generales y definiciones*

La presente invención tiene por objeto una composición de depósito inyectable que sirve de sistema de liberación sostenida de un agente benéfico implantado por inyección en el cuerpo de un paciente. Concretamente, la presente inyección se refiere a una composición de depósito inyectable que muestra un comportamiento de aclareo de la cizalladura mejorado y una baja fuerza de inyección. También se describe un método de empleo de la composición de depósito inyectable para administrar un agente benéfico a un paciente.

35 La composición de depósito inyectable es un gel formado a partir de una matriz polimérica que comprende una serie de polímeros bioerosionables y biocompatibles, en la que cada polímero de dicha serie tiene un peso molecular medio de peso especificado, la matriz polimérica tiene una distribución de peso molecular ancha de la serie de polímeros, un disolvente tiene una miscibilidad en agua menor o igual a 7% a 25°C y un agente benéfico. En una materialización elegida, la matriz polimérica tiene una distribución de peso molecular multimodal de la serie de polímeros, en la que el primero de la serie de polímeros es un polímero de peso molecular bajo (LMW), el segundo de la serie es un polímero de peso molecular alto (HMW) y, opcionalmente, un tercer polímero de la serie es un polímero de peso molecular medio (MMW). En materializaciones adicionales, la matriz polimérica tiene una distribución bimodal del peso molecular de la serie de polímeros, serie de polímeros que se elige de entre un polímero de peso molecular bajo (LMW), un polímero de peso molecular alto (HMW) y un polímero de peso molecular medio (MMW).

40 En algunas materializaciones, se pueden añadir formadores de poros y moduladores de solubilidad a los sistemas de implante para proporcionar perfiles de liberación deseados a partir de los sistemas de implante junto con típicos excipientes farmacéuticos y otros aditivos que no cambian los efectos benéficos de la presente invención.

45 Las formulaciones de depósito de gel anteriormente descritas, que tienen una gama de distribución de peso molecular más estrecha, por lo general una distribución de peso molecular unimodal, muestran un flujo newtoniano. Dichas formulaciones son altamente viscosas y mantienen su viscosidad a alta cizalladura, por lo que es difícil inyectarlas. Se ha descubierto que una composición de gel inyectable que tenga una gama de distribución de peso molecular más ancha, como se describe en el presente documento, muestra un flujo no newtoniano (aclareo de la cizalladura) a índice de cizalladura más bajo que las formulaciones de depósito de gel anteriormente descritas. Concretamente, cuando dichas composiciones de depósito de gel están sujetas a alta cizalladura, la viscosidad de la composición disminuye considerablemente, lo que se traduce en una mejora de la inyectabilidad. Además, dichas composiciones de depósito de gel favorecen un comportamiento de aclaramiento de la cizalladura y disminuyen significativamente la fuerza de inyección sin afectar a la sostenibilidad y control de la tasa de liberación del agente benéfico, y también sin el indeseado efecto ruptura. Como se explica con mayor detalle más abajo, la fuerza de inyección se reduce en un 30-40% aproximadamente en comparación con las composiciones de depósito de gel anteriormente descritas (véase por ej. Los Ejemplos 11 y 13-18 y las Figuras 1 y 3-12, como se explica con mayor detalle de aquí en adelante).

50 La composición proporciona una liberación sostenida del agente benéfico al restringir la migración de agua desde el entorno acuoso que rodea el sistema de implante, administrando de este modo el agente benéfico durante un prolongado

ES 2 321 505 T3

espacio de tiempo. La absorción de agua queda controlada en virtud de los disolventes inmiscibles en agua. Como el polímero de la invención es bioerosionable, el sistema de implante no tiene que retirarse quirúrgicamente una vez que se ha agotado el agente benéfico del implante.

5 Por lo general, las composiciones de la invención son de tipo gel y forman una estructura no porosa sustancialmente homogénea por todo el implante en la implantación y durante la liberación del fármaco, aunque luego se endurece. Además, aunque el implante de gel polimérico se endurece lentamente cuando se lo somete a un entorno acuoso, el implante endurecido puede mantener un composición gomosa (no rígida) a la temperatura de transición al cristal T_g por debajo de 37°C.

10 Por añadidura, los polímeros de peso molecular alto (HMW) de dentro de la matriz polimérica de la composición de depósito por lo general tardan menos en endurecerse cuando el disolvente sale del depósito, con lo que aceleran potencialmente la formación de una barrera de difusión del agente benéfico. De este modo, las composiciones de depósito de gel proporcionan una liberación sostenida y controlada del agente benéfico desde la composición de depósito, sin el indeseado efecto ruptura.

15 Las composiciones elegidas aquí permiten cargar el agente benéfico en el interior del polímero a niveles por encima de lo exigido para saturar el agente benéfico en agua, facilitando así una liberación del agente benéfico de orden cero. Además, las composiciones elegidas pueden proporcionar geles viscosos que tienen un temperatura de transición al cristal menor de 37°C, para que el gel permanezca sin rigidez durante un espacio de 24 horas o más tras la implantación.

20 En la descripción y reivindicaciones de la presente invención se usará la siguiente terminología de acuerdo con las definiciones que figuran más abajo.

25 Las formas del singular “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referentes en plural, a no ser que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a “un disolvente” incluye un único disolvente así como una mezcla de dos o más diferentes disolventes; la referencia a “un agente benéfico” incluye un único agente benéfico así como dos o más agentes benéficos en combinación; la referencia a “un alcohol aromático” incluye un único alcohol aromático así como una mezcla de dos o más diferentes alcoholes aromáticos, y así sucesivamente.

30 El término “agente benéfico” significa un agente que efectúa un efecto benéfico deseado, a menudo farmacológico, al administrarlo a un humano o a un animal, bien solo o bien en combinación con otros excipientes farmacéuticos o ingredientes inertes.

35 Tal como se usa aquí, el término “polinucleótido” se refiere a una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud, ya sean ribonucleótidos o deoxirribonucleótidos, e incluye ADN y ARN monocatenario y bicatenario. También incluye tipos conocidos de modificaciones, sustituciones y modificaciones de internucleótidos que son conocidas en la técnica.

40 Tal como se usa aquí, el término “polinucleótido recombinante” se refiere a un polinucleótido de origen genómico, ADNC, semisintético o sintético que, en virtud de su origen o manipulación no está asociado a todo o parte de un polinucleótido al que está asociado por naturaleza, sino que está ligado a un polinucleótido diferente de aquel al que está ligado por naturaleza, o que no se da en la naturaleza.

45 Tal como se usa aquí, el término “polipéptido” se refiere a un polímero de aminoácidos, incluidos por ejemplo los péptidos, los oligopéptidos, las proteínas y derivados, los análogos y fragmentos de los mismos, así como otras modificaciones conocidas en la técnica, tanto las que se dan naturalmente como las que no.

50 Tal como se usa aquí, el término “purificado” y “aislado”, cuando se refieren a una secuencia de polipéptidos o nucleótidos, significa que la molécula indicada está presente en ausencia sustancial de otras macromoléculas biológicas del mismo tipo. El término “purificado”, tal como se usa aquí, significa preferiblemente al menos el 75% en peso, más preferiblemente el 85% en peso, más preferiblemente aún el 95% en peso, y más preferiblemente, por último, el 98% en peso de las macromoléculas del mismo tipo que se hallen presentes.

55 El término “AUC” significa el área bajo la curva obtenida en un análisis *in vivo* en un individuo mediante concentración de puntos de plasma sanguíneo del agente benéfico en el individuo contra tiempo, según la medida de éste desde el momento de la implantación de la composición hasta un tiempo “t” después de la implantación. El tiempo t corresponderá al periodo de administración del agente benéfico a un individuo.

60 El término “índice de ruptura” significa, en relación con una composición concreta destinada a la administración sistémica de un agente benéfico, el cociente obtenido al dividir (i) la AUC calculada para el primer espacio de tiempo tras la implantación de la composición en un individuo dividida entre el número de horas de la duración del primer espacio de tiempo (t_1), entre (ii) la AUC calculada para el espacio de tiempo de administración del agente benéfico, dividida entre el número de horas de la duración total del periodo de administración (t_2). Por ejemplo, el índice de ruptura a 24 horas es el cociente formado al dividir (i) la AUC calculada para las primeras veinticuatro horas tras la implantación de la composición en un individuo dividida entre el número 24, entre (ii) la AUC calculada para el periodo de administración del agente benéfico, dividida entre el número de horas de la duración total del periodo de administración.

ES 2 321 505 T3

La frase “disuelto o disperso” se pretende que abarque todos los medios de establecer una presencia de agente benéfico en la composición de gel e incluye disolución, dispersión, suspensión y demás.

5 El término “sistémico” significa, en relación con la dispensación o administración de un agente benéfico a un individuo, que el agente benéfico es detectable a un nivel biológicamente significativo en el plasma sanguíneo del individuo.

10 El término “local” significa, en relación con a administración o administración de un agente benéfico a un individuo, que el agente benéfico se administra a un punto localizado en el individuo, pero no es detectable a un nivel biológicamente significativo en el plasma sanguíneo del individuo.

El término “vehículo de gel” significa la composición formada por la mezcla del polímero y el disolvente en ausencia del agente benéfico.

15 El término “periodo prolongado” significa un espacio de tiempo durante el cual se produce la liberación de un agente benéfico desde el implante de la invención, que por lo general es de una semana o más, preferiblemente unos 30 días o más.

20 El término “ruptura inicial” significa, en relación con una composición en concreto de esta invención, el cociente obtenido al dividir (i) la cantidad el peso de agente benéfico liberado de la composición en un predeterminado espacio de tiempo inicial tras la implantación entre (ii) la cantidad total de agente benéfico que hay que administrar desde una composición implantada. Se entiende que la ruptura inicial puede variar, dependiendo de la forma y zona superficial del implante. Por consiguiente, los porcentajes e índices de ruptura asociados a la ruptura inicial descrita en este documento están destinados a su aplicación en composiciones sometidas a prueba de la forma que resulte de
25 la administración de la composición mediante una jeringuilla corriente.

El término “modulador de solubilidad” significa, en relación con el agente benéfico, un agente que altera la solubilidad del agente benéfico, con referencia al disolvente polimérico o agua, desde la solubilidad del agente benéfico en ausencia del modulador. El modulador puede acelerar o retardar la solubilidad del agente benéfico en el disolvente o en agua. Sin embargo, en el caso de agentes benéficos que sean altamente solubles en agua, el modulador de solubilidad será por lo general un agente que retarde la solubilidad del agente benéfico en agua. Los efectos de los moduladores de solubilidad del agente benéfico pueden resultar de la interacción del modulador de solubilidad con el disolvente o con el propio agente benéfico, como mediante la formación de complejos, o con ambos. En lo que a la presente invención se refiere, cuando el modulador de solubilidad se halla “asociado” al agente benéfico, se pretende que se produzcan todas las interacciones o formaciones que sea posible. Los moduladores de solubilidad pueden mezclarse con el agente benéfico antes de combinarlo con el gel viscoso, o bien pueden añadirse al gel viscoso antes de añadir el agente benéfico, según convenga.

40 Los términos “individuo” y “paciente” significan, con respecto a la administración de la composición de la invención, un animal o un ser humano.

Puesto que todos los disolventes, al menos a nivel molecular, serán solubles en agua (esto es, miscibles con agua) sólo hasta cierto punto, el término “inmiscible” tal como se usa aquí, significa que el 7% o menos en peso, preferiblemente el 5% o menos, del disolvente, es soluble en o miscible con agua. Para lo que importa en esta divulgación, se considera que los valores de solubilidad del disolvente en agua se determinan a 25°C. Puesto que se reconoce generalmente que los valores de solubilidad, según se informa, no siempre se pueden llevar a cabo en las mismas condiciones, los límites de solubilidad enumerados aquí como porcentaje en peso miscibles o solubles en agua como parte de una gama de límite superior pueden no ser absolutos. Por ejemplo, si el límite superior de la solubilidad del disolvente en agua se fija en “7% de peso” y no se añaden más limitaciones al disolvente, el disolvente “triacetina”, del que consta que tiene una solubilidad en agua de 7,17 gramos en 100 ml de agua, se considera que no sobrepasa el límite del 7%. Un límite de solubilidad en agua de menos del 7% de peso, tal como se usa aquí, no incluye el disolvente triacetina o disolventes que tengan solubilidades en agua iguales o mayores que la triacetina.

55 El término “bioerosionable” se refiere a un material que se descompone, disuelve, hidroliza y/o erosiona gradualmente *in situ*. Por lo general, los polímeros “bioerosionables” de este documento son polímeros que son hidrolizables y que se bioerosionan *in situ* primariamente a través de hidrólisis.

El término “polidispersidad” se refiere al cociente (M_w/M_n) de peso molecular medio (M_w) dividido entre el peso molecular medio de número (M_n).

60 El término “distribución de peso molecular ancha” se refiere a una composición polimérica de una serie de polímeros, composición con una polidispersidad mayor de 2, preferiblemente igual o mayor de 2,5.

65 El término “estrecha distribución de peso molecular” se refiere a una composición polimérica que tiene un índice de polidispersidad menor de 2.

Tal como se usa aquí, el término “matriz polimérica multimodal” se refiere a la matriz polimérica de una serie de polímeros, matriz que tiene una distribución multimodal de masas moleculares, donde cada polímero de dentro de la

ES 2 321 505 T3

matriz polimérica puede tener una distribución de peso molecular ancha o estrecha. Por lo general, una matriz polimérica multimodal tiene más de un pico en el plano de coordenadas de la distribución de peso molecular (frecuencia en la abscisa y peso molecular en la ordenada) (véase por ej., la Figura 2). Por ejemplo, una matriz polimérica multimodal comprende una serie de polímeros tales como HMW PLGA RG503, MMW RG502 y LMW PLGA y tiene una distribución de peso molecular (M_w/M_n) de 2,34.

El término “matriz polimérica bimodal” se refiere a una matriz polimérica de una serie de polímeros, matriz que tiene una distribución bimodal de masas moleculares, donde cada polímero de dentro de la matriz polimérica puede tener una distribución de peso molecular ancha o estrecha. Por lo general, una matriz polimérica multimodal tiene dos picos en el plano de coordenadas de la distribución de peso molecular (frecuencia en la abscisa y peso molecular en la ordenada) (véase por ej., la Figura 2). Por ejemplo, una matriz polimérica multimodal comprende una serie de polímeros tales como HMW PLGA RG503 con LMW PLGA, y tiene una distribución de peso molecular (M_w/M_n) de 2,75.

Los términos “matriz polimérica modal única” y “matriz polimérica unimodal” son intercambiables en el uso y se refieren a una matriz polimérica que tiene una distribución unimodal y estrecha de las masas moleculares. Por lo general, una matriz polimérica multimodal tiene un único pico en el plano de coordenadas de la distribución de peso molecular (frecuencia en la abscisa y peso molecular en la ordenada) (véase por ej., la Figura 2). Por ejemplo, una matriz polimérica multimodal comprende una serie de polímeros tales como MMW PLGA RG502) y tiene una distribución de peso molecular (M_w/M_n) de 1,90.

El término “polímero de peso molecular bajo (LMW)” se refiere a polímeros biocompatibles y bioerosionables que tienen un peso molecular medio en peso del orden de 3.000 a 10.000 aproximadamente, preferiblemente de 3.000 a 9.000 aproximadamente, más preferiblemente de 4.000 a 8.000 aproximadamente y más preferiblemente aún el polímero de peso molecular bajo de peso tiene un peso molecular de unos 7.000, unos 6.000, unos 5.000, unos 4.000 y unos 3.000, según se determine mediante cromatografía de permeación sobre gel (GPC).

El término “polímero de peso molecular medio (MMW)” se refiere a polímeros biocompatibles y bioerosionables que tienen un peso molecular medio en peso del orden de 10.000 a 30.000 aproximadamente, preferiblemente de 12.000 a 20.000 aproximadamente, más preferiblemente de 14.000 a 18.000 aproximadamente y más preferiblemente aún el polímero de peso molecular medio de peso tiene un peso molecular de unos 14.000, unos 15.000, unos 16.000, unos 17.000 y unos 18.000, según se determine mediante cromatografía de permeación sobre gel (GPC). En las materializaciones elegidas, el polímero MMW es PLGA RG502.

El término “polímero de peso molecular alto (HMW)” se refiere a polímeros biocompatibles y bioerosionables que tienen un peso molecular alto en peso de más de 30.000 a 10.000, preferiblemente de 30.000 a 250.000 aproximadamente, más preferiblemente de 30.000 a 120.000 según se determine mediante cromatografía de permeación sobre gel (GPC). En las materializaciones elegidas, el polímero HMW es PLGA RG503.

El polímero, disolvente y otros agentes de la invención deben ser “biocompatibles”, esto es, no deben causar irritación o necrosis en el entorno de uso. El entorno de uso es un entorno líquido y puede comprender una porción subcutánea, intramuscular, intravascular (flujo alto/bajo), intramiocárdica, adventicia, intratumoral o intracerebral, lugares de heridas, espacios estrechos de las articulaciones o la cavidad corporal de un humano o de un animal.

El término tixotrópico se usa en su sentido convencional para referirse a una composición de gel que puede licuar o al menos mostrar una disminución de la viscosidad aparente al aplicar una fuerza mecánica como la fuerza de cizalladura. El alcance de la reducción es en parte una función de la tasa de cizalladura del gel cuando se lo somete a la fuerza de cizalladura. Cuando se deja de ejercer la fuerza de cizalladura, la viscosidad del gel tixotrópico recupera la misma viscosidad, o casi, que mostraba antes de que se lo sometiera a la fuerza de cizalladura. En consecuencia, puede someterse un gel tixotrópico a una fuerza de cizalladura cuando se lo inyecta desde una jeringuilla que reduce temporalmente su viscosidad durante el proceso de inyección. Una vez se ha completado dicho proceso de inyección, se suprime la fuerza de cizalladura y el gel regresa a un estado muy cercano al que tenía anteriormente.

Agente tixotrópico, como se usa aquí, es el que aumenta la tixotropía de la composición en la que está contenido, favoreciendo el aclareo de la cizalladura y permitiendo la reducción de la fuerza de inyección empleada.

Las siguientes definiciones son aplicables a las estructuras moleculares que se describen aquí.

Tal como se usa aquí, la frase “que tiene la fórmula” o “que tiene la estructura” no debe entenderse como excluyente y se usa de la misma forma que se suele usar el término “que comprende”.

El término alquilo, tal como se usa aquí, se refiere típicamente a un grupo de hidrocarburos saturados, aunque no contengan necesariamente de 1 a 30 átomos de carbono, como el metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, octilo, decilo y similares, así como grupos de cicloalquilo como el ciclopentilo, ciclohexilo and similares. Por lo general, aunque de nuevo no necesariamente, los grupos de alquilo de la presente invención contienen de 1 a 12 átomos de carbono aproximadamente. El término “alquilo inferior” designa un grupo de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 4 átomos de carbono. “Alquilo sustituido” se refiere a alquilo sustituido por uno o más grupos sustitutivos, mientras que los términos “alquilo con contenido de heteroátomos” y “heteroalquilo” se refieren

ES 2 321 505 T3

a un alquilo en el que al menos un átomo de carbono está sustituido por un heteroátomo. Si no se indica otra cosa, los términos “alquilo” y “alquilo inferior” incluyen un alquilo o alquilo inferior lineal, ramificado, cíclico, no sustituido, sustituido y/o con contenido de heteroátomos.

5 El término arilo, tal como se usa aquí, y de no especificarse en otro sentido, se refiere a un sustitutivo aromático que contiene un único anillo aromático o múltiples anillos aromáticos que están fundidos unos con otros, unidos de forma covalente o unidos a un grupo común como el metileno o fracción de etileno. Los grupos de arilo preferidos contienen uno o dos anillos aromáticos fundidos o unidos, por ej. fenilo, naftilo, bifenilo, difeniléter, difenilamina, benzofenona y similares, mientras que los grupos de arilo más preferidos son monocíclicos. “Arilo sustituido” se refiere a una fracción
10 de arilo sustituida por uno o más grupos sustitutivos, mientras que los términos “arilo con contenido de heteroátomos” y “heteroarilo” se refieren a arilo en el que se ha sustituido al menos un átomo de carbono por un heteroátomo. De no indicarse otra cosa, el término “arilo” incluye heteroarilo, arilo sustituido y grupos de arilo sustituido.

15 El término “aralquilo” se refiere a un grupo de alquilo sustituido por un grupo de arilo, donde el alquilo y el arilo son como se definen más arriba. El término “heteroaralquilo” se refiere a un grupo de alquilo sustituido por un grupo de heteroarilo. De no indicarse otra cosa, el término “aralquilo” incluye los grupos de heteroaralquilo y aralquilo sustituidos así como los grupos de aralquilo no sustituidos. Por lo general, el término “aralquilo” se refiere aquí a un grupo de alquilo inferior sustituido por arilo, preferiblemente un grupo de alquilo inferior sustituido por fenilo, como el bencilo, fenetilo, 1-fenopropilo, 2-fenopropilo y similares.

20 Los términos “que contiene heteroátomo”, como en un “grupo de hidrocarbilo que contiene heteroátomos”, se refiere a una molécula o fragmento molecular en el que se ha sustituido uno o más átomos de carbono con un átomo diferente del carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o silicón. Del mismo modo, el término “heterocíclico” se refiere a un sustitutivo cíclico que contiene heteroátomos, el término heteroarilo se refiere a un sustitutivo de arilo que contiene heteroátomos, y así sucesivamente.

25 Por “sustituido”, como en “alquilo sustituido”, “arilo sustituido” y similares, como aparece en algunas de las definiciones anteriores, se quiere decir que en la fracción de alquilo o arilo, respectivamente, al menos un átomo de hidrógeno ligado a un átomo de carbono se sustituye por uno o más sustitutivos no interferentes, como hidroxilo, alcoxilo, tio, amino, halo y similares.

I. Composiciones de depósito inyectables

35 Como se ha explicado más arriba, las composiciones de depósito inyectables para administración de agentes benéficos durante un prolongado espacio de tiempo pueden estar en forma de geles viscosos antes de inyectar el depósito en un individuo. El gel viscoso soporta el agente benéfico disperso para proporcionar perfiles de administración adecuados, que incluyen los que tienen una ruptura inicial baja, del agente benéfico cuando a medida que éste es liberado del depósito con el paso del tiempo.

40 Típicamente, el gel viscoso se inyecta desde una jeringuilla hipodérmica corriente que se ha llenado previamente con la composición de gel viscoso del agente benéfico para formar el depósito. Muchas veces conviene poner las inyecciones usando la aguja de menor tamaño (esto es, de menor diámetro) para reducir las molestias que le causa al paciente la inyección cuando ésta se administra a través de la piel y al tejido subcutáneo. Lo deseable es poder inyectar geles mediante agujas desorden del calibre 16 y mayores, preferiblemente del calibre 20 y mayores, más
45 preferiblemente del calibre 22 y mayores y, más preferentemente aún, del calibre 24 y mayores. Con geles altamente viscosos, esto es, geles que tienen una viscosidad de unos 200 poise o mayor, puede que las fuerzas de inyección para administrar el gel desde una jeringuilla que tenga una aguja de calibre del orden de 10-30 sean tan altas que hagan la inyección difícil o prácticamente imposible si se hace manualmente. Al mismo tiempo, la alta viscosidad del gel es deseable para mantener la integridad del depósito tras la inyección y durante el periodo de administración y también
50 para facilitar las características deseadas de suspensión del agente benéfico en el gel.

La composición de depósito de gel descrita en el presente documento muestra viscosidad reducida cuando se la somete a fuerza de cizalladura. El grado de reducción está en parte en función de la tasa de cizalladura del gel cuando se lo somete a fuerza de cizalladura, del peso molecular del polímero y de la polidispersidad de la matriz polimérica.
55 Cuando se deja de ejercer la fuerza de cizalladura, la viscosidad de la composición de depósito de gel vuelve a la misma viscosidad, o casi, que mostraba antes de que se lo sometiera a la fuerza de cizalladura. En consecuencia, puede someterse un gel tixotrópico a una fuerza de cizalladura cuando se lo inyecta desde una jeringuilla que reduce temporalmente su viscosidad durante el proceso de inyección. Una vez se ha completado dicho proceso de inyección, se suprime la fuerza de cizalladura y el gel vuelve a un estado muy cercano al que tenía anteriormente.

A. El polímero bioerosionable y biocompatible

60 Los polímeros que son útiles en conjunción con las composiciones de la invención son bioerosionables, esto es, se hidrolizan, disuelven, erosionan físicamente o desintegran de otra forma gradualmente en los líquidos acuosos del cuerpo del paciente. Por lo general, los polímeros se bioerosionan como resultado de hidrólisis o erosión física, aunque el proceso de bioerosión primario es típicamente la hidrólisis.

ES 2 321 505 T3

Dichos polímeros incluyen, pero sin carácter excluyente, los poliláctidos, poliglicólidos, poli(caprolactona), polianhídridos, poliaminas, poliesteramidas, poliortoésteres, polidioxanonas, poliacetales, policetales, policarbonatos, polifosfoésteres, poliortocarbonatos, polifosfazenos, succinatos, (ácido) poli(málico), poli(aminoácidos) polivinilpirrolidona, polietilenglicol, polihidroxixelulosa, polifosfoésteres, polisacáridos, quitina, chitosán y ácido hialurónico, más copolímeros, terpolímeros y mezclas de los mismos.

Los polímeros preferidos actualmente son los poliláctidos, esto es, polímeros basados en ácido láctico que pueden basarse únicamente en ácido láctico, o pueden ser también copolímeros basados en ácido láctico y ácido glicólico que pueden incluir pequeñas cantidades de otros comonómeros que no afecten sustancialmente a los ventajosos resultados que pueden obtenerse de acuerdo con la presente invención. Tal como se usa aquí, el término "ácido láctico" incluye los isómeros ácido L-láctico, ácido D-láctico, ácido DL-láctico y láctido, mientras que el término "ácido glicólico" incluye glicólido. Los más preferidos son los copolímeros poli(láctido-co-glicólido), que normalmente se denominan "PLGA". El polímero puede tener una relación monomérica de ácido láctico/ácido glicólico de 100:0 a 15:85 aproximadamente, preferiblemente de 75:25 a 30:70 aproximadamente, más preferiblemente de 60:40 a 40:60 aproximadamente, mientras que un copolímero especialmente útil tiene una relación monomérica de ácido láctico/ácido glicólico de 50:50 aproximadamente.

En contraste con los anteriores depósitos inyectables basados en polímeros, la presente invención permite el uso de una matriz polimérica que comprende una serie de polímeros bioerosionables y biocompatibles en los que cada polímero de la serie de polímeros tiene un peso molecular medio de peso especificado, mientras que la matriz polimérica tiene una distribución de peso molecular ancha de la serie de polímeros. En las materializaciones elegidas, la matriz polimérica tiene una distribución multimodal del peso molecular de la serie de polímeros, en la que el primero de el primero de la serie de polímeros es un polímero de peso molecular bajo (LMW), el segundo de la serie es un polímero de peso molecular alto (HMW) y opcionalmente un tercero de la serie es un polímero de peso molecular medio (MMW), teniendo cada polímero una polidispersidad de al menos 2. Preferiblemente, la matriz polimérica comprende de 0% en peso a 95% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular bajo (LMW), preferiblemente de 20% en peso a 90% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular bajo (LMW), más preferiblemente de 30% en peso a 80% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular bajo (LMW), y más preferiblemente aún de 40% en peso a 75% en peso de polímero de peso molecular bajo (LMW); de 0% en peso a 95% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular alto (HMW), preferiblemente de 0% en peso a 70% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular alto (HMW), más preferiblemente de 0% en peso a 50% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular alto (HMW), más preferiblemente aún de 5% en peso a 40% en peso de polímero de peso molecular alto (HMW) y más preferiblemente aún de 10% en peso a 30% en peso de polímero de peso molecular alto (HMW) y más preferiblemente aún, por último, de 15% en peso a 25% en peso de polímero de peso molecular alto (HMW), y de 0% en peso a 95% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular medio (MMW), preferiblemente de 20% en peso a 90% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular medio (MMW), más preferiblemente de 30% en peso a 80% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular medio (MMW) y más preferiblemente aún de 40% en peso a 60% en peso de polímero de peso molecular medio (MMW).

Los polímeros bioerosionables de peso molecular bajo (LMW) tienen un peso molecular medio de peso del orden de 3.000 a 10.000 aproximadamente, preferiblemente de 3.000 a 9.000 aproximadamente, más preferiblemente de 4.000 a 8.000 aproximadamente y, más preferiblemente aún, el polímero de peso molecular bajo tiene un peso molecular de unos 7.000, unos 6.000, unos 5.000, unos 4.000 y unos 3.000, según se determine mediante cromatografía de permeación sobre gel (GPC).

Los polímeros bioerosionables de peso molecular medio (MMW) tienen un peso molecular medio en peso del orden de 10.000 a 30.000 aproximadamente, preferiblemente de 12.000 a 20.000 aproximadamente, más preferiblemente de 14.000 a 18.000 aproximadamente y, más preferiblemente aún, el polímero de peso molecular bajo tiene un peso molecular de unos 14.000, unos 15.000, unos 16.000, unos 17.000 y unos 18.000, según se determine mediante cromatografía de permeación sobre gel (GPC). En las materializaciones elegidas, el polímero MMW es PLGA RG502.

Los polímeros bioerosionables de peso molecular alto (HMW) tienen un peso molecular medio en peso mayor de 30.000, preferiblemente de 30.000 a 250.000 aproximadamente y más preferiblemente de 30.000 a 120.000 aproximadamente, según se determine mediante cromatografía de permeación sobre gel (GPC). En las materializaciones elegidas, el polímero MMW es PLGA RG503.

Como se indica en la anteriormente citada Patente de E.E.U.U. n° 5,242,910, el polímero puede prepararse de acuerdo con las instrucciones de la Patente de E.E.U.U. n° 4,443,340. Como alternativa, el polímero basado en ácido láctico puede prepararse directamente a partir de ácido láctico o de una mezcla de ácido láctico y ácido glicólico (con o sin otro comonómero más) de acuerdo con la técnica expuestas en la Patente de E.E.U.U. no. 5,310,865. Existen en el mercado polímeros adecuados basados en ácido láctico, por ejemplo, ácido láctico 50:50. Los copolímeros de ácido glicólico con pesos moleculares de 8.000, 10.000, 30.000 y 100.000 se pueden obtener de Boehringer Ingelheim (Petersburg, VA), Medisorb Technologies International L.P. (Cincinnati, OH) y Birmingham Polymers, Inc. (Birmingham, AL), como se explica más abajo.

Como ejemplos de polímeros tenemos, sin que la lista sea exhaustiva, Poli (D,L-láctido) Resomer[®] L104, PLA-L104, código n° 33007, Poly (D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 Resomer[®] RG502, código n° 000366, Poli (D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 Resomer[®] RG502H, PLGA-502H, código n° 260187, Poli (D,L-láctido-co-glicólido) 50:50

ES 2 321 505 T3

Resomer® RG503, PLGA 503, código n° 0080765, Poli (D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 Resomer® RG506, PLGA 506, código n° 95051, Poli (D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 Resomer® RG755, PLGA 755, código n° 95037, Poli L-Láctido MW 2.000 (Resomer® L206, Resomer® L207, Resomer® L 209, Resomer® L 214); Poli D,L Láctido (Resomer® R 104, Resomer® R 202, Resomer® R 203, Resomer® R 206, Resomer® R 207, Resomer® R 208); Poli L-Láctido-co-D,L-láctido 90:10 (Resomer® LR 209); Poli glicólido (Resomer® G 205); Poli D,L-láctido-co-glicólido 50:50 (Resomer® RG 504 H, Resomer® RG 504, Resomer® RG 505); Poli D,L-láctido-co-glicólido 75:25 (Resomer® RG 752, Resomer® RG 756); Poli D,L-láctido-co-glicólido 85:15 (Resomer® RG 858); Poli L-láctido-co-carbonato de trimetileno 70:30 (Resomer® LT 706); Poli dioxanona (Resomer® X 210) (Boehringer Ingelheim Chemicals, Inc., Petersburg, VA).

Como ejemplos adicionales tenemos, sin que la lista sea exhaustiva, DL-láctido/glicólido 100:0 (MEDISORB® Polymer 100 DL Alto, MEDISORB® Polymer 100 DL Bajo); DL-láctido/ glicólido 85/15 (MEDISORB® Polymer 8515 DL Alto, EDISORB® Polymer 8515 DL Bajo); DL-láctido/glicólido 75/25 (MEDISORB® Polymer 7525 DL Alto, MEDISORB® Polymer 7525 DL Bajo); DL-láctido/glicólido 65/35 (MEDISORB® Polymer 6535 DL Alto, MEDISORB® Polymer 6535 DL Bajo); DL-láctido/glicólido 54/46 (MEDISORB® Polymer 5050 DL Alto, MEDISORB® Polymer 5050 DL Bajo) y DL-láctido/glicólido 54/46 (MEDISORB® Polymer 5050 DL 2A(3), MEDISORB® Polymer 5050 DL 3A(3), MEDISORB® Polymer 5050 DL 4A(3)) (Medisorb Technologies International L.P., Cincinnati, OH); y Poli D,L-láctido-co-glicólido 50:50; Poli D,L-láctido-co-glicólido 65:35; Poly D,L-láctido-co-glicólido 75:25; Poli D,L-láctido-co-glicólido 85:15; Poly DL-láctido; Poli L-láctido; Poli glicólido; Poli e-caprolactona; Poli DL-láctido-co-caprolactona 25:75, y Poli DL-láctido-co-caprolactona 75:25 (Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, AL).

Los polímeros bioerosionables biocompatibles están presentes en la composición de gel en una cantidad del orden de 5 a 90% en peso aproximadamente, preferiblemente de 25 a 80% en peso aproximadamente y típicamente de 35 a 75% en peso del gel viscoso, gel que comprende las cantidades combinadas del polímero biocompatible y un disolvente que tiene una miscibilidad en agua menor del 7% en peso a 25°C. Como se ha dicho más arriba, preferiblemente, la matriz polimérica comprende de 0% en peso a 95% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular bajo (LMW), preferiblemente de 20% en peso a 90% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular bajo (LMW), más preferiblemente de 30% en peso a 80% en peso de polímero de peso molecular bajo (LMW) y más preferiblemente de 40% en peso a 75% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular bajo (LMW); de 0% en peso a 95% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular alto (HMW), preferiblemente de 0% en peso a 70% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular alto (HMW), preferiblemente de 0% en peso a 50% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular alto (HMW), preferiblemente de 0% en peso a 40% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular alto (HMW), más preferiblemente de 5% en peso a 40% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular alto (HMW), preferiblemente de 5% en peso a 40% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular alto (HMW), preferiblemente de 10% en peso a 30% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular alto (HMW) y más preferiblemente de 15% en peso a 25% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular alto (HMW), y de 0% en peso a 90% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular medio (MMW), preferiblemente de 20% en peso a 90% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular medio (MMW), más preferiblemente de 30% en peso a 80% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular medio (MMW) y más preferiblemente de 40% en peso a 60% en peso aproximadamente de polímero de peso molecular medio (MMW).

El disolvente se añade al polímero en cantidades que se especifican más abajo para producir geles viscosos implantables o inyectables. Una vez más, la combinación LMW, MMW y HMW y el disolvente descrito en el presente documento proporciona una gama mucho más alta de relaciones polímero/disolvente que la obtenible anteriormente, y proporciona una composición de depósito que es más fácilmente inyectable.

B. Disolventes

La composición de depósito inyectable de la invención contiene un disolvente inmiscible en agua que tiene una miscibilidad en agua menor del 7% en peso a 25°C, además del polímero bioerosionable, el agente tixotrópico y el agente benéfico. El disolvente debe ser biocompatible, debería formar un gel, preferiblemente un gel viscoso con el polímero, y restringir la absorción de agua por el implante. Los disolventes adecuados restringirán sustancialmente la absorción de agua por el implante y, como se advierte más arriba, puede caracterizarse como inmiscible en agua, esto es, que tiene una solubilidad o miscibilidad en agua de 7% en peso como máximo. Preferiblemente, la solubilidad en agua del alcohol aromático es de 5% en peso o menos, más preferiblemente del 3% en peso o menos, y más preferiblemente aún del 1% en peso o menos. Lo más preferible es que la solubilidad del alcohol aromático en agua sea igual o menor del 0,5% en peso. En las materializaciones elegidas, el disolvente se elige de entre los del grupo formado por un alcohol aromático, ésteres de ácidos aromáticos, cetonas aromáticas y mezclas de las mismas.

La miscibilidad en agua puede determinarse experimentalmente de la siguiente forma: Se vierte agua (1-5 g) en el recipiente de una báscula con la tara puesta a cero a temperatura controlada, 25°C aproximadamente, se pesa y luego se añade gota a gota un disolvente candidato. Se somete la solución a turbulencias para observar la separación de fases. Cuando se advierte que ya se ha alcanzado el punto de saturación, lo que se determina mediante observación de la separación de fases, se deja reposar la solución toda la noche y se vuelve a comprobar al día siguiente. Si la solución todavía está saturada, lo que se determina mediante observación de la separación de fases, se determina entonces el porcentaje (peso/peso) del disolvente añadido. De lo contrario, se añade más disolvente y se repite el proceso. La

ES 2 321 505 T3

solubilidad o miscibilidad se determina dividiendo el peso total de disolvente añadido entre el peso final de la mezcla de disolvente y agua. Cuando se usan mezclas de disolventes, se mezclan antes de añadirlas al agua.

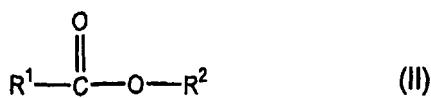
El alcohol aromático tiene la fórmula estructural (I)



Donde Ar es un arilo o grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, n es cero o 1 y L es una fracción de enlace. Preferiblemente, Ar es un arilo monocíclico o grupo heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustitutos no interferentes como hidroxilo, alcoxilo, tio, amino, halo y similares. Más preferiblemente, Ar es un arilo de 5 ó 6 miembros o grupo heteroarilo como fenilo, ciclopentadienilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo o similares. La "n" subíndice es cero, lo que significa que la fracción de enlace L puede estar presente o no. Preferiblemente, n es 1 y L es generalmente un enlace de alqueno inferior, como metileno o etileno, donde el enlace puede incluir heteroátomos como O, N o S. En la opción más preferible, Ar es fenilo, n es 1 y L es metileno, de modo que el alcohol aromático es alcohol bencílico.

El éster de ácido aromático o cetona debe ser bioincompatible, debería formar un gel viscoso con el polímero y restringir la absorción de agua por el implante. Del mismo modo que el alcohol aromático, los ésteres de ácido aromático o cetonas adecuados restringirán sustancialmente la absorción de agua por el implante y, como se advierte más arriba, puede caracterizarse por ser inmisible en agua, esto es, por tener una solubilidad o miscibilidad en agua del 7% en peso como máximo. Preferiblemente, la solubilidad en agua del disolvente alcohólico es del 5% en peso o menos, más preferiblemente del 3% en peso o menos y, más preferiblemente aún, del 1% en peso o menos. Lo más preferible es que la solubilidad del disolvente en agua sea igual o menor del 0,5% en peso.

El éster de ácido aromático o cetona puede elegirse entre los ésteres de alquilo inferior y aralquilo de los ácidos aromáticos y las cetonas de arilo y aralquilo. Generalmente, aunque no necesariamente, los ésteres de ácidos aromáticos y cetonas tienen la fórmula estructural (II) o (III)



En el éster de fórmula (II), R¹ es un arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroalquilo no sustituido o no sustituido, preferiblemente arilo o heteroalquilo sustituido o no sustituido, más preferiblemente arilo o heteroalquilo monocíclico o bicíclico sustituido opcionalmente por uno o más sustitutos no interferentes como hidroxilo, alcoxilo, tio, amino, halo y similares, más preferiblemente aún arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, como fenilo, ciclopentadienilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo o isotiazolilo y, la opción más preferible de todas, arilo de 5 ó 6 miembros. R² es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido por heteroátomos, típicamente alquilo inferior o arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroalquilo sustituido o no sustituido, preferiblemente alquilo inferior o heteroalquilo sustituido o no sustituido, preferiblemente arilo inferior o aralquilo o heteroalquilo sustituido o no sustituido, más preferiblemente alquilo inferior o aralquilo o heteroalquilo monocíclico o bicíclico sustituido opcionalmente por uno o más sustitutos no interferentes como hidroxilo, alcoxilo, tio, amino, halo y similares, más preferiblemente aún alquilo inferior o aralquilo o heteroalquilo de 5 ó 6 miembros y, la opción más preferible de todas, alquilo inferior o arilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente por uno o más grupos de ésteres adicionales que tengan la estructura O-(CO)-R¹. Los ésteres más preferidos son el ácido benzoico y derivados del ácido ftálico.

En la fórmula de la cetona (III), R³ y R⁴ pueden elegirse de cualquiera de los grupos R1 y R2 identificados más arriba.

Los derivados del ácido benzoico reconocidos en la técnica y de entre los que pueden escogerse los disolventes con la solubilidad exigida consisten, sin carácter excluyente, en: dibenzoato de dimetanol ciclohexano 1,4, dibenzoato de dietilenglicol, dibenzoato de dipropilenglicol, dibenzoato de polipropilenglicol, dibenzoato de propilenglicol, benzoato de dietilenglicol y mezcla de benzoato de dipropilenglicol, dibenzoato de polietilenglicol (200), benzoato isodecílico, dibenzoato de polietilenglicol (200), benzoato de isodecilo, dibenzoato de neopentilglicol, tribenzoato de glicerilo, tetrabenzoato de pentaeritritol, benzoato de cumilfenilo y dibenzoato de trimetilpentanediol.

Los derivados del ácido ftálico reconocidos en la técnica de entre los que pueden escogerse los disolventes con la solubilidad exigida consisten, sin carácter excluyente, en: alquilbencilftalato, biscumilfenilisoftalato, dibutoxiethylftalato, dimetilftalato, dietilftalato, dibutilftalato, diisobutilftalato, butiloctilftalato, diisooctilftalato, butiloftalato, diisononilftalato, nonilundecilftalato, dioctilftalato, diisooctilftalato, dicaprilftalato, ftalato de alcohol mezclado, di-

ES 2 321 505 T3

(2-etilhexil) ftalato, heptilnonilftalato lineal, heptilnonilundecilftalato lineal, nonilftalato lineal, nonilundecilftalato lineal, dinonildidecilftalato (diisodecilftalato) lineal, diundecilftalato, ditridecilftalato, undecildodecilftalato, deciltri-
decilftalato, mezcla al 50/50 de dioctil- y didecilftalatos, butilbencilftalato y dicitlohexilftalato.

5 Los disolventes más preferidos son derivados de ácido benzoico y consisten, sin carácter excluyente, en benzoato de metilo, benzoato de etilo, benzoato de n-propilo, benzoato de isopropilo, benzoato de butilo, benzoato de isobutilo, benzoato de sec-butilo, benzoato de tert-butilo, benzoato de isoamilo y benzoato de bencilo, siendo éste último especialmente preferible.

10 La composición también puede incluir, además del/de los disolvente(s) inmiscibles en agua, uno o más disolventes miscibles adicionales (“disolventes componentes”), siempre y cuando cualquier solvente adicional no sea un alcohol inferior. Los disolventes componentes compatibles y miscibles con el/los disolvente(s) primario(s) pueden tener una mayor solubilidad en agua y las mezclas resultantes pueden mostrar aún una significativa restricción de absorción de agua por el implante. Dichas mezclas se denominarán “mezclas de disolventes componentes”. Las mezclas útiles
15 de disolventes componentes pueden mostrar solubilidades en agua mayores que los propios disolventes primarios, típicamente entre 0,1% en peso y hasta 50% en peso inclusive, preferiblemente hasta 30% en peso inclusive y, como opción más preferible, hasta 10% en peso inclusive, sin que suponga detrimento alguno la restricción de absorción de agua mostrada por los implantes de la invención.

20 Los disolventes componentes útiles en las mezclas de disolventes componentes son aquellos disolventes que son miscibles con el disolvente primario o la mezcla de disolventes, y consisten, sin carácter excluyente, en triacetina, diacetina, tributirina, citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltriethyl, citrato de acetiltributilo, trietilglicéridos, fosfato de trietilo, dietilftalato, tartrato de dietilo, aceite mineral, polibuteno, silicona líquida, glicerina, etilenglicol, polietilenglicol, octanol, etilactato, propilenglicol, carbonato de propileno, carbonato de etileno, butirolactona,
25 óxido de etileno, óxido de propileno, N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, glicerolformol, metilacetato, etilacetato, metiletilcetona, dimetilformamida, glicofuroil, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, caprolactam, decilmetilsulfóxido, ácido oleico, 1-dodecilazacilo-heptan-2-ona y mezclas de los mismos.

30 El disolvente o mezcla de disolvente es capaz de disolver el polímero para formar un gel viscoso que puede mantener partículas del agente benéfico disueltas o disperso y aislado del entorno de uso previamente a la liberación. Las composiciones de la presente invención ofrecen implantes que tienen un bajo índice de ruptura. La absorción de agua se controla mediante el uso de un disolvente o una mezcla de disolvente componente que solubiliza o plastifica el polímero, pero que restringe sustancialmente la absorción de agua por el implante.

35 El disolvente o mezcla de disolvente suele estar presente en un total de 95% a 5% en peso aproximadamente, preferiblemente de 75% a 15% en peso aproximadamente y más preferiblemente de 65% a 20% en peso aproximadamente del gel viscoso. En una materialización especialmente preferida, el disolvente se elige entre un alcohol aromático, un alquilo inferior y ésteres de alquilo de ácido benzoico. Actualmente, los disolventes con mayor aceptación son el alcohol bencílico, el benzoato bencílico y los ésteres de alquilo inferior del ácido benzoico. En algunas materializaciones, el disolvente comprende una mezcla de alcohol aromático (fórmula I), éster del ácido aromático (fórmula 2) y acetona (fórmula III). Por lo general, la relación de peso entre el alcohol aromático y el éster o acetona es del orden del 1% al 99% aproximadamente, preferiblemente del orden de 10% a 90% aproximadamente y a menudo del orden del 20% al 80% aproximadamente.

45 El gel viscoso formado al mezclar el polímero y el disolvente muestra típicamente una viscosidad de 200 a 200.000 poise aproximadamente, preferiblemente de 2.000 a 50.000 poise aproximadamente y a menudo de 1.000 a 50.000 poise aproximadamente medidos a 0,1 seg.-1 tasa de cizalladura y 251 C usando un reómetro Haake de 1 a 2 días después de completarse el mezclado. Dicha mezcla de polímero y disolvente puede realizarse con equipo de baja cizalladura convencional, como el mezclador planetario doble Ross, de 10 minutos a 1 hora, aunque los experimentados en la
50 técnica pueden elegir espacios de tiempo más breves y más largos dependiendo de las características físicas concretas de la composición que se prepara. Como muchas veces se desea administrar el implante como composición inyectable, una consideración compensatoria al formar implantes que sean geles viscosos es que la composición de polímero, disolvente y agente benéfico tenga una viscosidad lo bastante baja como para permitirle pasar por un diámetro pequeño., por ej., por una aguja de calibre 16 y mayor, preferiblemente de calibre 20 y mayor, más preferiblemente de calibre
55 22 y mayor y preferiblemente aún de calibre 24 y mayor. Si es necesario, se puede realizar un ajuste de la viscosidad del gel para la inyección con agentes emulgentes como los que se describen en este documento. No obstante, conviene que dichas composiciones tengan una adecuada estabilidad dimensional con el fin de que permanezcan localizadas y puedan eliminarse si es necesario. Las composiciones concretas de gel o de tipo gel de la presente invención cumplen con dichos requisitos.

60 C. Agentes benéficos

El agente benéfico puede ser cualquier sustancia sustancia fisiológica o farmacológicamente activas, opcionalmente en combinación con excipientes aceptables farmacéuticamente e ingredientes adicionales como antioxidantes,
65 agentes estabilizadores, potenciadores de la permeación, etc. que no afectan de manera sustancialmente adversa a los resultados ventajosos que pueden obtenerse mediante la presente invención. El agente benéfico puede ser cualquiera de los agentes conocidos que se administran al cuerpo de un humano o de un animal y que sean preferiblemente solubles en agua más que en el disolvente de dilución del polímero. Estos agentes consisten en agentes farmacológicos,

medicamentos, vitaminas, nutrientes o similares. Entre los tipos de agentes que se ajustan a esta descripción están los compuestos de peso molecular inferior, las proteínas, los péptidos, el material genético, los nutrientes, las vitaminas, los complementos alimenticios, los esterilizantes sexuales, los inhibidores de la fertilidad y los potenciadores de la fertilidad.

5 Los agentes farmacológicos que pueden administrarse mediante la presente invención consisten en los fármacos que actúan sobre los nervios periféricos, los receptores adrenérgicos, los receptores colinérgicos, los músculos esqueléticos, el sistema cardiovascular, los músculos lisos, el sistema de circulación de la sangre, los sitios sinópticos, los sitios neuroefectores de cruce, los sistemas endocrino y hormonal, el sistema inmunológico, el sistema reproductor, el sistema esquelético, los sistemas autacoides, los sistemas digestivo y excretor, el sistema histamínico y el sistema nervioso central. Los agentes adecuados pueden ser, por ejemplo, proteínas, enzimas, hormonas, polinucleótidos, nucleoproteínas, polisacáridos, glucoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos, esteroides, analgésicos, anestésicos locales, agentes antibióticos, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunosupresores, agentes antiinflamatorios incluidos los corticosteroides antiinflamatorios, agentes antiproliferativos, agentes antimitóticos, agentes angiogénicos, agentes antipsicóticos, agentes del sistema nervioso central (CNS), anticoagulantes, agentes fibrinolíticos, factores del crecimiento, anticuerpos, fármacos oculares y metabolitos, análogos (incluidos los análogos sintéticos y sustituidos), derivados (incluidos los conjugados agregativos/fusión con otras macromoléculas y conjugados covalentes con fracciones químicas no relacionadas con medios conocidos en la técnica) fragmentos y versiones purificadas, aisladas, recombinantes y químicamente sintetizadas de esas especies.

20 Como ejemplo de los fármacos que pueden suministrarse mediante la composición de la presente invención tenemos, sin que la lista sea excluyente, procaína, hidrocloreto de procaína, tetracaína, hidrocloreto de tetracaína, cocaína, hidrocloreto de cocaína, cloroprocaína, hidrocloreto de cloroprocaína, proparacaine, hidrocloreto de proparacaine, piperocaína, hidrocloreto de piperocaína, hexilcaína, hidrocloreto de hexilcaína, naepaína, hidrocloreto de naepaína, benzoxinato, hidrocloreto de benzoxinato, ciclometilcaína, hidrocloreto de ciclometilcaína, sulfato de ciclometilcaína, lidocaína, hidrocloreto de lidocaína, bupivacaína, hidrocloreto de bupivacaína, mepivacaína, hidrocloreto de mepivacaína, prilocaína, hidrocloreto de prilocaína, dibucaína e hidrocloreto de dibucaína, etidocaína, benzocaína, propoxicaína, diclonina, parmoquina, oxibuprocaina, edisilato de proclorperzina, sulfato ferroso, ácido aminocaproico, hidrocloreto de mecamilamina, hidrocloreto de procainamida, sulfato de anfetamina, hidrocloreto de de metanfetamina, hidrocloreto de benzanfetamina, sulfato de isoprotenerol, hidrocloreto de fenmetrazina, cloruro de betanecol, cloruro de metacolina, hidrocloreto de pilocarpina, sulfato de atropina, bromuro de escopolamina, yoduro de isopropamida, cloruro de tridihexetilo, hidrocloreto de fenformina, hidrocloreto de metilfenidato, teofilina, colinato, hidrocloreto de cefalexina, difenidol, hidrocloreto de meclizina, maleato de proclorperazina, fenoxibenzamina, maleato de tietilperzina, anisindona, eritritiltetranitrato de difenadiona, digoxina, isoflurofato, acetazolamida, metazolamida, bendroflumetiazida, cloropromaída, tolazamida, acetato de clormadinona, fenaglicodol, alopurinol, aspirina de aluminio, metotrexato, acetilsulfisoxazol, eritromicina, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, acetato de cortisona, dexametasona y sus derivados, como betametasona, triamcinolona, metiltestosterona, 17-S-estradiol, etinilestradiol, 3-éter de metilo etinilestradiol, prednisolona, acetato de 17 α -hidroxiprogesterona, 19-norprogesterona, norgestrel, noretindrona, noretisterona, noretiedrona, progesterona, norgesterona, noretinodrel, aspirina, indometacina, naproxeno, fenoprofeno, sulindac, indoprofeno, nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, propranolol, timolol, atenolol, alprenolol, cimetidina, clonidina, imipramina, levodopa, clorpromazina, metildopa, dihidroxifenilalanina, teofilina, gluconato cálcico, ketoprofeno, ibuprofeno, cefalexina, eritromicina, haloperidol, zomepirac, lactato ferroso, vincamina, diazepam, fenoxibenzamina, diltiazem, milrinona, mandol, quanzbenz, hidrocloreto de ranitidina, flurbiprofeno, fenofeno, fluprofeno, tolmetina, alclofenac, mefenámico, flufenámico, difuinal, nimodipina, nitrendipina, nisoldipina, nocardipina, felodipina, lidoflazina, tiapamilo, galopamilo, amlodipina, mioflazina, lisinopril, enalapril, enalaprilat, captopril, ramipril, famotidina, nizatidina, sucralfato, etintidina, tetatolol, minoxidil, clordiazepóxido, diazepam, amitriptilina e imipramina. También tenemos como ejemplo las proteínas y los péptidos, que incluyen, sin carácter excluyente, las proteínas morfogénicas de los huesos, la insulina, la coluquina, el glucagon, la hormona estimulante de la tiroides, las hormonas de la paratiroides y de la pituitaria, la calcitonina, la renina, la prolactina, la corticotrofina, la hormona tirotrópica, la hormona estimulante del folículo, la gonadotropina coriónica, la hormona liberadora de la gonadotropina, la somatotropina bovina, la somatotropina porcina, oxitocina, la vasopresina, el GRF, la somatostatina, la lipresina, la pancreozimina, la hormona luteinizante, los agonistas y antagonistas de LHRH, la leuprolida, los interferones tales como el interferón alfa-2a, el interferón alfa-2b y el interferón de consenso, las interleuquinas, los factores de crecimiento como los factores de crecimiento epidérmico (EGF), los factores de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), los factores de crecimiento fibroblástico (FGF), los factores- α de transformación del crecimiento (TGF- α), los factores- β de transformación del crecimiento (TGF- β), la eritropoyetina (EPO), el factor de crecimiento de tipo insulínico I (IGF-1), el factor de crecimiento de tipo insulínico II (IGF-11), la interleuquina-1, la interleuquina-2, la interleuquina-6, la interleuquina-8, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), el factor de necrosis tumoral β (TNF- β), el interferón α (INF- α), el interferón β (INF- β), el interferón γ (INF- γ), el interferón ω (INF- ω), los factores estimulantes de colonias (CGF), el factor de crecimiento celular vascular (VEGF), la trombopoyetina (TPO), los factores estromales derivados de la célula (SDF), el factor de crecimiento de la placenta (PIGF), el factor de crecimiento del hepatocito (HGF), el factor estimulante de colonias macrófagas de granulocitos (GM-CSF), el factor de neurotropina derivado de líneas gliales (GDNF), el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), el factor neurotrópico ciliar (CNTF), las proteínas capaces de inducir hueso (BMP), los factores de coagulación, el factor de liberación de la hormona del páncreas, los análogos y derivados de estos compuestos y las sales de estos compuestos que sean aceptables desde el punto de vista farmacéutico, o sus análogos y derivados.

Entre otros ejemplos de fármacos que pueden administrarse mediante la composición de la presente invención, igualmente sin carácter excluyente, tenemos agentes antiproliferativos/antimitóticos, incluidos productos naturales como vinca alcaloides (esto es, vinblastina, vincristina y vinorelbina), paclitaxel, epididodifiloxotinas (esto es, etoposida, teniposida), antibióticos (dactinomomicina, actinomomicina D, daunorrubicina, doxorubicina e idarrubicina), antraciclina, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina, enzimas (L-asparaginasa que sistémicamente metaboliza la L-asparagina y la libra de células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina); agentes antiplaqueta como inhibidores G (GP) II_bIII_a y antagonistas de receptor de vitronectina, agentes alquilantes antiproliferativo/antimitóticos como mostazas de nitrógeno (mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucil), etileniminas y metilmelaminas (hexametilmelamina y tiotepa), alquilsulfonatos-busulfán, nirtosoureas (carmustina (BCNU) y análogos, estreptozocina), trazenes-dacarbazina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativo/antimitótico como los análogos del ácido fólico (metotrexato), análogos de pirimidina (fluorouracil, floxuridina y citarabina), análogos de purina e inhibidores relacionados (mercaptapurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodeoxiadenosina (cladribina); complejos de coordinación de platino (cisplatina, carboplatina), procarbazona, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas (esto es, estrógeno); agentes antipsicóticos (como drogas antipsicóticas, drogas neurolépticas, tranquilizantes y agentes antipsicóticos ligados a la dopamina, la histamina, el colinérgico muscarínico, los receptores adrenérgicos y de serotonina, incluidos, pero sin carácter excluyente, las fenothiazinas, tioxantenas, butirofenonas, dibenzoxazepinas, dibenzodiazepinas y difenilbutilpiperidinas); agentes del sistema nervioso central (CNS), anticoagulantes (heparina, sales de heparina sintéticas y otros inhibidores de trombina); agentes fibrinolíticos (como el activador tisular del plasminógeno, la estreptoquinasa y la uroquinasa), aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab; antimigratorio; antisecretor (breveldina); antiinflamatorio, como los esteroides adrenocorticales (cortisol, cortisona, fludrocortisona, prednisona, prednisolona, 6 α -metilprednisolona, triamcinolona, betametasona y dexametasona); agentes no esteroideos (derivados del ácido salicílico, esto es, aspirina; derivados de para-aminofenol, esto es, acetaminofeno); ácidos indol- e indenacéticos (indometacina, sulindac y etodalac), ácidos heteroarilacéticos (tolmetina, diclofenac y ketorolac), ácidos arilpropiónicos (ibuprofeno y derivados), ácidos antranílicos (ácido mefenámico y ácido meclofenámico), ácidos enólicos (piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona y oxifentratazona), nabumetona, compuestos del oro (auranofina, aurotioglucosa, tiomalato de sodio de oro); inmunosupresivos: (ciclosporina, tacrolimus (FK-506), sirolimus (rapamicina), azatioprina, microfenolato mofetilo); agentes angiogénicos: factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF); el bloqueador del receptor de angiotensina; donantes de óxido nítrico; oligonucleótidos antisentido y combinaciones de los mismos; inhibidores de ciclo celular, inhibidores mTOR e inhibidores de quinasa de transducción de señales del factor de crecimiento, los análogos y derivados de estos compuestos y las sales de estos compuestos que sean aceptables desde el punto de vista farmacéutico, o sus análogos y derivados.

En algunas de las materializaciones elegidas, el agente benéfico comprende factores de crecimiento quimiotáctico, factores de crecimiento proliferativo, factores de crecimiento estimulante y factores de crecimiento de péptido transformacional, incluidos genes, precursores, variantes postraslacionales, metabolitos, proteínas de enlace, receptores, agonistas de receptor y antagonistas de las siguientes familias de factores de crecimiento: factores de crecimiento epidérmico (EGFs), factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGFs), factores de crecimiento de tipo insulínico (IGFs), factores de crecimiento fibroblástico (FGFs), factores de crecimiento transformador (TGFs), interleuquinas (ILs), factores de estimulación de colonias (CSFs, MCFs, GCSFs, GMCSFs), interferones (IFNs), factores de crecimiento endotelial (VEGF, EGFs), eritropoyetinas (EPOs), angiopoyetinas (ANGs), factores de crecimiento derivados de la placenta (PIGFs), y reguladores transcripcionales inducidos por hipoxia (HIFs).

La presente invención también halla aplicación en agentes quimioterapéuticos para la aplicación local de dichos agentes para evitar o minimizar los efectos secundarios sistémicos. Los geles de la presente invención que contiene agentes quimioterapéuticos pueden inyectarse directamente en el tejido tumoral para administrar el agente quimioterapéutico de forma sostenida a lo largo del tiempo. En algunos casos, especialmente tras la resección del tumor, se puede implantar directamente el gel en la cavidad resultante o bien se puede aplicar como revestimiento al tejido restante. En los casos en que el gel se implanta tras cirugía, se pueden utilizar geles que tengan viscosidades más altas, ya que no tienen que pasar por una aguja de pequeño calibre. Los agentes quimioterapéuticos representativos que se pueden administrar de acuerdo con la práctica de la presente invención son, por ejemplo, carboplatina, cisplatina, paclitaxel, BCNU, vincristina, camptotecina, etoposida, citoquinas, ribozimas, interferones, oligonucleótidos y secuencias de oligonucleótidos que inhiben la traslación o transcripción de los genes tumorales, derivados funcionales de los anteriores y agentes quimioterapéuticos generalmente conocidos, como los descritos en la patente de E.E.U.U. 5,651,986. La presente aplicación es especialmente útil en la administración sostenida de agentes quimioterapéuticos solubles en agua, como por ejemplo la cisplatina, la carboplatina y los derivados de paclitaxel solubles en agua. Las características de la invención que minimizan el efecto ruptura son especialmente ventajosas en la administración de toda clase de agentes benéficos solubles en agua, pero sobre todo en aquellos compuestos que son clínicamente útiles y eficaces, pero que pueden tener efectos secundarios negativos.

En la medida no mencionada más arriba, los agentes benéficos descritos en la antedicha patente de E.E.U.U. n.º 5,242,910 pueden usarse también. Una ventaja en particular de la presente invención es que materiales como las proteínas, de las que serían ejemplo la enzima lisozima, y ADNc, y ADN incorporado a vectores tanto virales como no virales, que son difíciles de microencapsular o procesar en microesferas, pueden incorporarse a las composiciones de la presente invención sin el nivel de degradación causado por la exposición a altas temperaturas y agentes desnaturizantes que suelen estar presentes en otras técnicas de procesado.

ES 2 321 505 T3

Preferiblemente, el agente benéfico debe ir incorporado al gel viscoso formado a partir del polímero y el disolvente en forma de partículas, cada una de ellas con un tamaño típicamente de 0,1 a 250 micrones aproximadamente, preferiblemente de 1 a 200 micrones y a menudo de 30 a 125 micrones. Por ejemplo, se han producido partículas con tamaño medio cada una de 5 micrones aproximadamente sometiendo a atomización o liofilización una mezcla acuosa compuesta de 50% de sucrosa y 50% de lisozima de pollo (sobre la base de peso en seco) y mezclas de 10-20% de hGH y 15-30 mM de acetato de cinc. Tales partículas se han usado en algunos de los ejemplos ilustrados en las figuras. También se pueden utilizar procesos de liofilización convencionales para formar partículas de agentes benéficos de tamaño variable mediante ciclos de congelación y secado adecuados.

Para formar una suspensión o dispersión de partículas del agente benéfico en el gel viscoso formado a partir del polímero y el disolvente se puede usar cualquier dispositivo de baja cizalladura, como el mezclador planetario doble Ross en condiciones ambiente. De esta forma, puede conseguirse una eficiente distribución del agente benéfico sustancialmente sin degradar el agente benéfico.

Típicamente, el agente benéfico se disuelve o dispersa en la composición en una cantidad de 0,1% a 50% en peso aproximadamente, preferiblemente en una cantidad de 1% a 40% en peso aproximadamente, más preferiblemente en una cantidad de 2% a 30% en peso aproximadamente, y a menudo de 2% a 20% en peso de las cantidades combinadas del polímero, el disolvente y el agente benéfico. Dependiendo de la cantidad de agente benéfico presente en la composición, se pueden obtener diferentes perfiles de descarga e índices de ruptura. Más específicamente, para un polímero y disolvente en concreto, ajustando las cantidades de estos componentes y la cantidad del agente benéfico se puede obtener un perfil de descarga que depende más de la degradación del polímero que de la difusión del agente benéfico a partir de la composición o viceversa. A este respecto, con bajos índices de carga del agente benéfico se obtiene por lo general un perfil de descarga que refleja la degradación del polímero, y donde el índice de descarga aumenta con el tiempo. Con altos índices de carga se obtiene por lo general un perfil de descarga causado por la difusión del agente benéfico, y donde el índice de descarga disminuye con el tiempo. Con índices de carga intermedios se obtiene perfiles de descarga combinados, de forma que, si se desea, se puede alcanzar un índice de descarga sustancialmente constante. Con el fin de minimizar la ruptura, es preferible una carga del agente benéfico del orden de 30% o menos en peso del total de la composición de gel, esto es, polímero, disolvente y agente benéfico, y mejor aún una carga del 20% o menos.

Los índices de descarga y carga del agente benéfico deben ajustarse para mantener la administración terapéuticamente eficaz del agente benéfico durante el espacio de tiempo de administración sostenida que se haya previsto. Preferiblemente, el agente benéfico estará presente en el gel polimérico en concentraciones que estén por encima de la concentración de saturación de agente benéfico en agua para mantener un depósito de fármaco de donde se libera el agente benéfico. Aunque que el índice de descarga del agente benéfico depende de circunstancias concretas, como el agente benéfico que se va a administrar, se pueden obtener índices de descarga del orden de unos 0,1 microgramo/día a unos 30 miligramos/día, preferiblemente de 1 microgramo/día aproximadamente a unos 20 miligramos/día aproximadamente, más preferiblemente de unos 10 microgramos/día a unos 10 miligramos/día, durante espacios de tiempo de unas 24 horas a unos 180 días, preferiblemente de 24 horas a unos 120 días, más preferiblemente de 24 horas a unos 90 días, a menudo de 3 días a unos 90 días. Además, la dosis de agente benéfico puede ajustarse regulando la cantidad de depósito de gel inyectada. Se pueden administrar mayores cantidades si el suministro se hace en espacios de tiempo más breves. Por lo general, es posible un índice de descarga más alto si se puede tolerar una ruptura mayor. En los casos en que la composición de gel se implante quirúrgicamente o se use como depósito "de reserva" cuando al mismo tiempo se lleva a cabo cirugía para tratar la enfermedad u otra afección, es posible suministrar dosis mayores que normalmente se administrarían si se inyectara el implante. Además, la dosis de agente benéfico puede controlarse ajustando el volumen del gel implantado o del gel inyectable inyectado. Preferiblemente, el sistema libera el 40% o menos en peso del agente benéfico presente en el gel viscoso dentro de las 24 horas siguientes a la implantación en el individuo. Más preferiblemente, se liberará el 30% o menos en peso del agente benéfico presente en el gel viscoso dentro de las 24 horas siguientes a la implantación, mientras que la composición implantada tendrá un índice de ruptura de 12 o menos, preferiblemente de 8 o menos.

D. Componentes adicionales opcionales

En la composición de gel pueden estar presentes otros componentes, en la medida en que se desee o en que confieran propiedades de utilidad a la composición. Dichos componentes pueden ser polietilenglicol, agentes hidroscolopicos, agentes estabilizadores (por ejemplo tensoactivos como tween 20, tween 80 y similares, azúcares como sucrosa, trehalosa y similares, sales, antioxidantes), agentes de formación de poros, agentes de carga (como sorbitol, manitol, glicina y similares), agentes quelantes (como iones metálicos divalentes incluidos cinc, magnesio, calcio, cobre y similares), agentes amortiguadores (como fosfato, acetano, succinato, histidina, TRIS y similares) y otros. Cuando en la composición hay un péptido o una proteína que es soluble en o inestable en un entorno acuoso, puede ser muy recomendable incluir un modulador de solubilidad que pueda, por ejemplo, actuar como agente estabilizador en la composición. En las patentes de E.E.U.U. Nos. 5,654,010 y 5,656,297 se describen diversos agentes moduladores. En el caso de la hGH, por ejemplo, es preferible incluir una cantidad de una sal o de un metal divalente, preferiblemente cinc. Como ejemplos de dichos moduladores y agentes estabilizadores, que pueden formar complejos con el agente benéfico o asociado para producir el efecto de liberación estabilizadora o modulada, tenemos cationes metálicas, preferiblemente divalentes, presentes en la composición, como carbonato de magnesio, carbonato de cinc, carbonato de calcio, acetato de magnesio, sulfato de magnesio, acetato de cinc, sulfato de cinc, cloruro de cinc, cloruro de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, otros antiácidos y similares. Las cantidades de dichos agentes que hay que

ES 2 321 505 T3

emplear dependerán de la naturaleza del complejo formado, si lo hay, de la naturaleza de la asociación entre el agente benéfico y el agente. Se suelen utilizar relaciones molares entre modulador de solubilidad o agente estabilizador y agente benéfico de 100:1 a 1:1 aproximadamente, preferiblemente de 10:1 a 1:1 aproximadamente.

5 Los agentes formadores de poros consisten en materiales biocompatibles que, cuando entran en contacto con fluidos corporales, se disuelven, dispersan o degradan para crear poros o canales en la matriz del polímero. Típicamente, se pueden usar provechosamente como formadores de poros materiales orgánicos y no orgánicos que sean solubles en agua, como azúcares (por ej. sucrosa, dextrosa), sales solubles en agua (por ej. cloruro de sodio, fosfato de sodio, cloruro de potasio y carbonato de sodio), disolventes solubles en agua, como N-metil-2-pirrolidona y polietilenglicol, 10 y polímeros solubles en agua (por ej. carboximetilcelulosa, hidroxilpropilcelulosa y similares). Dichos materiales pueden hallarse presente en cantidades que oscilan entre 0,1% aproximadamente y 100% aproximadamente del peso del polímero, pero que suelen estar por debajo del 50%, y más a menudo por debajo del 10-20% del peso del polímero.

15 Los agentes tixotrópicos incluyen agentes que imparten propiedades tixotrópicas al gel polimérico, como los alcoholes inferiores (por ej. etanol, isopropanol) y similares. Hay que tener en cuenta que el agente tixotrópico de la presente invención no constituye un mero diluyente o un disolvente de polímeros que reduce la viscosidad simplemente disminuyendo la concentración de los componentes de la composición. El uso de diluyentes convencionales puede reducir la viscosidad, pero también puede causar el efecto ruptura mencionado anteriormente cuando se inyecta la composición diluida. Por contraste, la composición de depósito inyectable de la presente invención puede formularse 20 para que evite el efecto ruptura seleccionando el agente tixotrópico de manera que, una vez inyectado en su sitio, el agente tixotrópico tenga poco impacto en las propiedades de descarga del sistema original. Preferiblemente, el sistema libera el 40% en peso o menos del agente benéfico presente en el gel viscoso dentro de las 24 horas siguientes a la implantación en el individuo. Más preferiblemente, se libera el 30% en peso o menos del agente benéfico dentro de las 24 horas siguientes a la implantación, mientras que la composición implantada tiene un índice de ruptura de 12 o 25 menos, preferiblemente 8 o menos.

II. Utilidad y Administración

30 Los medios de administración de los implantes no se limitan a la inyección, si bien dicho modo de administración puede ser aconsejable muchas veces. Allí donde el implante se administre como producto de reserva, puede disponerse de modo que se aloje en una cavidad corporal una vez completada la cirugía, o bien puede aplicarse como gel fluido frotando o apilando el gel en el tejido o hueso residual. Dichas aplicaciones pueden permitir la carga del agente benéfico en el gel en concentraciones superiores a las típicamente presentes.

35 Las composiciones de esta invención sin agente benéfico son útiles para la cura de heridas, la reparación de huesos y otros fines de soporte estructural.

40 Para una mejor comprensión de los diversos aspectos de la presente invención, se obtuvieron los resultados expuestos en las figuras anteriormente descritas de acuerdo con los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1

Preparación de depósito de gel

45 Se preparó un vehículo de gel para uso en un depósito inyectable de la composición de la manera siguiente: se taró una balanza de carga superior Mettler PJ3000 con un recipiente de cristal. En dicho recipiente se pesaron Poli (D,L-láctido-co-glicólido) (PLGA), (proporción L/G de 50/50) con una viscosidad inherente de 0,15 (PLGA-BPI, Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, AL), y Resomer® PLGA RG502 (proporción L/G de 50/50) o Resomer® PLGA RG503 (proporción L/G de 50/50). Se taró la balanza con el recipiente de cristal que contenía el polímero y se añadió 50 el correspondiente disolvente. Las cantidades expresadas como porcentajes para diversas combinaciones de polímero/disolvente figuran en la Tabla 1 de más abajo. Se agitó la mezcla de polímero/disolvente a 250±50 rpm (agitador eléctrico IKA, IKH-Werke GmbH & Co., Stanfen, Alemania) durante 5-10 minutos, lo que produjo una sustancia pastosa pegajosa con contenido de partículas de polímeros. Se selló el recipiente con la mezcla de polímero/disolvente 55 dependiendo del tipo de disolvente y polímero y de las proporciones entre disolvente y polímero. Cuando se comprobó que se había formado una solución homogénea de color ámbar claro, se extrajo la mezcla de polímero y disolvente de la incubadora. A continuación se puso la mezcla en un horno (65°C) durante 30 minutos. Se observó que el PLGA se disolvió en la mezcla cuando se sacó ésta del horno.

60 Los vehículos de depósito de gel adicionales se preparan con los siguientes disolventes o mezclas de disolventes: benzoato bencílico, alcohol bencílico, benzoato etílico y mezclas de los mismos y con los siguientes polímeros: Poli (D,L-láctido) Resomer® L104, PLA-L104, n° de código 33007, Poli (D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 Resomer® RG502, n° de código 0000366, Poli (D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 Resomer® RG502H, PLGA-502H, n° de código 260187, Poli (D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 Resomer® RG503, PLGA-503, n° de código 0080765, Poli (D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 Resomer® RG755, PLGA-755, n° de código 95037, Poli L-Láctido MW 2,000 (Resomer® L 206, Resomer® L 207, Resomer® L 209, Resomer® L 214); Poli D,L Láctido (Resomer® R 104, Resomer® R 202, Resomer® R 203, Resomer® R 206, Resomer® R 207, Resomer® R 208); Poli L-Láctido-co-D,L-láctido 90:10 (Resomer® LR 209); Poli D-L-láctido-co-glicólido 75:25 (Resomer® RG 752, Resomer® RG 756); Poli D,L-lácti-

ES 2 321 505 T3

do-co-glicólido 85:15 (Resomer® RG 858); Poli L-láctido-co-carbonato de trimetileno 70: 30 (Resomer® LT 706); Poli dioxanona (Resomer® X 210) (Boehringer Ingelheim Chemicals, Inc., Petersburg, VA); DL-láctido/glicólido 100:0 (MEDISORB® Polímero 100 DL Alto, MEDISORB® Polímero 100 DL Bajo); DL-láctido/glicólido 85/15 (MEDISORB® Polímero 8515 DL Alto, MEDISORB® Polímero 8515 DL Bajo); DL-láctido/glicólido 75/25 (MEDISORB® Polímero 7525 DL Alto, MEDISORB® Polímero 7525 DL Bajo); DL-láctido/glicólido 65/35 (MEDISORB® Polímero 6535 DL Alto, MEDISORB® Polímero 6535 DL Bajo); DL-láctido/glicólido 54/46 (MEDISORB® Polímero 5050 DL Alto, MEDISORB® Polímero 5050 DL Bajo), y DL-láctido/glicólido 54/46 (MEDISORB® Polímero 5050 DL 2A(3), MEDISORB® Polímero 5050 DL 3A(3), MEDISORB® Polímero 5050 DL 4A(3)) (Medisorb Technologies International L.P., Cincinnati, OH), y Poli D,L-láctido-co-glicólido 50:50; Poli D,L-láctido-co-glicólido 65:35; Poli D,L-láctido-co-glicólido 75:25; Poli D,L-láctido-co-glicólido 85:15; Poli DL-láctido; Poli L-láctido; Poli glicólido; Poli ε-caprolactona; Poli DL-láctido-co-caprolactona 25:75, y Poli DL-láctido-co-caprolactona 75:25 (Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, AL).

| Formulación | PLGA RG503 ^a (%peso) | PLGA RG502 ^b (%peso) | LMW PLGA ^c (%peso) | Benzoato bencílico (%peso) | Alcohol bencílico (%peso) |
|-----------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| 1 | 0 | 50 | 0 | 50 | 0 |
| 2 | 7,5 | 24,5 | 18 | 50 | 0 |
| 3 | 10,5 | 0 | 39,5 | 50 | 0 |
| 4 | 0 | 50 | 0 | 25 | 25 |
| 5 | 7,5 | 24,5 | 18 | 25 | 25 |
| Formulación | PLGA RG503 ^a (%peso) | PLGA RG502 ^b (%peso) | LMW PLGA ^c (%peso) | Benzoato bencílico (%peso) | Alcohol bencílico (%peso) |
| 6 | 10,5 | 0 | 39,5 | 25 | 25 |
| 7 | 0 | 50 | 0 | 0 | 50 |
| 8 | 7,5 | 24,5 | 18 | 0 | 50 |
| 9 | 10,5 | 0 | 39,5 | 0 | 50 |
| 10 | 0 | 45 | 0 | 50 | 5 |
| 11 | 6,8 | 22 | 16,2 | 50 | 5 |
| 12 | 9,5 | 0 | 35,5 | 50 | 5 |
| 13 | 0 | 45 | 0 | 41,3 | 13,7 |
| 14 | 6,8 | 22 | 16,2 | 41,3 | 13,7 |
| 15 | 9,5 | 0 | 35,5 | 41,3 | 13,7 |
| 16 | 0 | 45 | 0 | 0 | 55 |
| 17 | 6,8 | 22 | 16,2 | 0 | 55 |
| 18 | 9,5 | 0 | 35,5 | 0 | 55 |
| 19 | 0 | 40 | 0 | 45 | 15 |
| 20 | 6 | 19,6 | 14,4 | 45 | 15 |
| 21 | 8,4 | 0 | 31,6 | 45 | 15 |
| 22 ^d | 0 | 45 | 0 | 45 | 0 |
| 23 ^d | 9,5 | 0 | 35,5 | 45 | 0 |

a – Peso Molecular Alto (HMW) PLGA (RG 503), MW = 38.000;
b - Peso Molecular Medio (MMW) PLGA RG 502, MW =16.000;
c - Peso Molecular bajo (LMW) PLGA, MW = 8.000, y
d - Carga de fármaco al 10%.

ES 2 321 505 T3

Ejemplo 2

Preparación de partículas de hGH

5 Se prepararon partículas de hormona del crecimiento humano (hGH) (con contenido opcional de acetato de cinc) de la manera siguiente:

Se concentró una solución (5 mg/m) en agua de hGH (BresaGen Corporation, Adelaide, Australia) a 10 mg/mL mediante un aparato de diafiltrado de Selector de Concentration/Diálisis. Se lavó la solución diafiltrada de hGH con 5 veces su volumen de solución tampón tris or fosfato (pH 7.6). A continuación se formaron partículas de hGH mediante secado por pulverización o liofilizado usando técnicas convencionales. Las soluciones tampón de fosfato (5 o 50 mM) que contenían hGH (5 mg/mL) (y opcionalmente diversos niveles de acetato de cinc (de 0 a 30 mM) cuando se prepararon partículas complejas de Zn) se secaron por pulverización mediante un secador por pulverización Yamato Mini Spray con arreglo a los siguientes parámetros:

15

| Parámetro de secador por pulverización | Ajuste |
|--|-----------|
| Aire de pulverización | 2 psi |
| Temperatura de entrada | 120° C |
| Disco aspirador | 7,5 |
| Bomba de solución | 2-4 |
| Válvula principal de aire | 40-45 psi |

20

25

30 Se obtuvieron partículas de hGH de un tamaño del orden de 2 - 100 micrones. Se prepararon partículas liofilizadas a partir de soluciones tampón tris (5 o 50 mM: pH 7,6) que contenían hGH (5 mg/mL) mediante un Liofilizador Durastop PP de acuerdo con los siguientes ciclos de congelación y secado:

35

| | |
|----------------------|---|
| Ciclo de congelación | Reducir a 2.5 C/min hasta -30° C y mantener durante 30 min |
| | Reducir a 2.5 C/min hasta -30° C y mantener durante 30 min |
| Ciclo de secado | Aumentar a 0.5 C/min hasta 10° C y mantener durante 960 min |
| | Aumentar a 0.5 C/min hasta 10° C y mantener durante 480 min |
| | Aumentar a 0.5 C/min hasta 10° C y mantener durante 300 min |
| | Aumentar a 0.5 C/min hasta 10° C y mantener durante 300 min |
| | Aumentar a 0.5 C/min hasta 10° C y mantener durante 5.000 min |

40

45

Se obtuvieron partículas de hGH de un tamaño del orden de 2 - 100 micrones.

50

Ejemplo 3

Preparación de partículas de ácido esteárico de hGH

55 Se prepararon partículas de hormona del crecimiento humano de la forma siguiente: se mezclaron y molieron hGH liofilizado (3.22 gramos, Pharmacia-Upjohn, Estocolmo, Suecia) y ácido esteárico (3.22 gramos, 95% de pureza, Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO). Se comprimió el material molido en una matriz redonda de 13 mm, con una fuerza de 10.000 libras durante 5 minutos. Se molieron y cribaron pastillas comprimidas con una malla de 70 y a continuación con una malla de 400 para obtener partículas de un tamaño del orden de 38 - 212 micrones.

60

Ejemplo 4

Preparación de base de bupivacaína

65 Se disolvió hidrocloreuro de bupivacaína (Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO) en agua desionizada (DI) en una concentración de 40 mg/ml (saturación). Se añadió a la solución una cantidad calculada de hidróxido de sodio en forma de solución 1 N) y se ajustó a 10 el pH de las mezclas finales para precipitar la base de bupivacaína. Se filtró

ES 2 321 505 T3

el producto precipitado y a continuación se lavó con agua DI tres veces por lo menos. Se secó al vacío el producto precipitado a unos 40°C durante 24 h.

Ejemplo 5

5

Preparación de partículas de bupivacaína

Se prepararon partículas de fármaco de bupivacaína (tanto base como sal hidrocloreto) de la manera siguiente: Se molió hidrocloreto de bupivacaína (Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO) o base de bupivacaína preparada según el ejemplo 4 y a continuación se filtró a gamas fijas con cribas de acero inoxidable de 3". Las gamas típicas son 25 μm a 38 μm , 38 μm a 63 μm y 63 μm a 125 μm .

Ejemplo 6

15 *Preparación de partículas de bupivacaína-ácido esteárico*

Se prepararon partículas de bupivacaína de la manera siguiente: se molió hidrocloreto de bupivacaína (100 gramos, Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO) y se filtró con cribas de 63 -125 micrones. Se mezclaron y molieron las partículas de bupivacaína y ácido esteárico (100 gramos, 95% de pureza, Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO). Se comprimió el material molido en una matriz redonda 13 mm, con una fuerza de 5.000 libras durante 5 minutos. Se molieron pastillas comprimidas y se las filtró con una malla de 120 y a continuación con una malla de 230 para obtener partículas de un tamaño del orden de 63 - 125 micrones.

Ejemplo 7

25

Carga de fármaco

Se añadieron partículas que comprendían el agente benéfico con o sin ácido esteárico preparado como se indica más arriba a un vehículo de gel en una cantidad de 10-30% en peso y se mezclaron manualmente hasta que el polvo blanco se humedeció por completo. A continuación, se mezcló totalmente la mezcla lechosa de partícula/gel de color amarillo claro mediante mezcla convencional usando un agitador mecánico Caframo con una espátula metálica de punta cuadrada incorporada. Las composiciones de depósito homogéneas finales se transfirieron a jeringuillas desechables de 3, 10 o 30 cc para su almacenamiento o administración.

Se preparó un cierto número de depósitos implantables de acuerdo con los anteriores procedimientos y se lo sometió a ensayo en la liberación *in vitro* del agente benéfico como función de tiempo y también en estudios *in vivo* en ratas para determinar la liberación del agente benéfico como determinada por el suero sanguíneo o por concentraciones de plasma del agente benéfico como función de tiempo.

40 Ejemplo 8

Estudios in vivo de bupivacaína

Se realizaron estudios *in vivo* en ratas (4 ó 5 por grupo) siguiendo un protocolo abierto para determinar los niveles de plasma de bupivacaína en la administración sistémica de bupivacaína por medio de los sistemas de implante de la presente invención. Se cargaron composiciones de bupivacaína de depósito de gel en jeringuillas desechables de 50 cc personalizadas. A estas jeringuillas se les fijaron agujas desechables de calibre 18 y se calentaron hasta llegar a 37°C mediante un baño de circulación. Se inyectaron composiciones de bupivacaína de depósito de gel en ratas, se tomaron muestras de sangre a intervalos especificados (1 hora, 4 horas y en los días 1, 2, 5, 7, 9 y 14, 21 y 28) y se analizaron con LC/MS para comprobar el índice de bupivacaína.

Ejemplo 9

Estudios in vivo de hGH

55

Se realizaron estudios *in vivo* de hGH en ratas siguiendo un protocolo abierto para determinar los niveles de suero de hGH en la administración sistémica de hGH por medio de los sistemas de implante de la presente invención. Se cargaron composiciones de hGH de depósito de gel en jeringuillas desechables de 0,5 cc personalizadas. A estas jeringuillas se les fijaron agujas desechables de calibre 16 y se calentaron hasta llegar a 37°C mediante un baño de circulación. Se inyectaron composiciones de hGH de depósito de gel en ratas con supresión inmunitaria y se tomaron muestras de sangre a intervalos especificados. Todas las muestras de suero se almacenaron a 4°C antes de los análisis. Se analizaron las muestras mediante radioinmunoensayo (RIA) para comprobar el contenido del hGH intacto.

65

ES 2 321 505 T3

Ejemplo 10

Medición de la viscosidad y fuerza de inyección en las composiciones de depósito de gel

5 Se comprobó la viscosidad de las composiciones de vehículo de depósito mediante un reómetro Bohlin CVO 120. Toda la prueba se realizó a 24°C mediante placas paralelas de 20 mm. Se puso a prueba la fuerza de inyección de las composiciones de vehículo de depósito con un aparato de medición de tracción Instron, prueba en la que se determinó la máxima fuerza necesaria para mover el émbolo de la jeringuilla a una velocidad de 1 ml/minuto. Se cargaron las composiciones vehículo en jeringuillas Hamilton previamente a las pruebas Instron. Todas las pruebas se realizaron a temperatura ambiente, usando una aguja de calibre 24 y de 0,5 pulgadas (1,27 cm) de largo.

Ejemplo 11

Composiciones vehículo en benzoato bencílico

15 Se formularon los vehículos de gel con benzoato bencílico como disolvente y los PLGAs que tuvieran diversas distribuciones de peso molecular (unimodal como el PLGA RG502, bimodal como la mezcla de HMW PLGA RG503 con LMW PLGA, o multimodal como la mezcla de HMW PLGA RG503, MMW RG502 and LMW PLGA, véase Tabla 1, formulaciones 1-3) con una proporción polímero/disolvente de 50/50. Como se ve en la Figura 1, se comprobó la existencia de un significativo aclareo de cizalladura en la composición vehículo de distribución de peso molecular bimodal, como se explica en la presente invención.

Ejemplo 12

Medición de GPC en PLGAs con diversas distribuciones de peso molecular

25 Se midió el peso molecular y la distribución de peso molecular de los PLGAs mediante cromatografía de permeación sobre gel (GPC) usando un Waters 600E (Milford, MA) equipado con un detector de refractómetro diferencial Waters 410, THF como disolvente con un índice de elusión 1 ml/min. Se usó poliestireno como patrón. Como se ve en la Figura 2, los tres PLGAs usados en el ejemplo 11 (formulaciones 1, 2 & 3) tienen un MW de 16.000, pero con distribución de peso molecular (MWD, M_w/M_n) de 1,90, 2,75 y 2,34 para PLGAs de MWD unimodal, bimodal y multimodal, respectivamente.

Ejemplo 13

Composiciones vehículo en alcohol bencílico con una proporción polímero/disolvente de 50/50

35 Los vehículos de depósito se formularon también con alcohol bencílico como disolvente y con los PLGAs que tuvieran diversas distribuciones de peso molecular (unimodal como MMW PLGA RG502, bimodal como la mezcla de HMW PLGA RG503 con LMW PLGA o multimodal como la mezcla de HMW PLGA RG503, MMW RG502 y LMW PLGA, véase Tabla 1, formulaciones 4-6) con una proporción polímero/disolvente de 50/50. Como se puede ver en la Figura 3, se comprobó la existencia de un significativo comportamiento de aclareo de cizalladura en las formulaciones vehículo con distribución de peso molecular tanto bimodal como multimodal, como se explica en la presente invención.

Ejemplo 14

Composiciones vehículo en alcohol bencílico con una proporción polímero/disolvente de 45/55

45 Los vehículos de depósito se formularon también con alcohol bencílico como disolvente y con los PLGAs que tuvieran diversas distribuciones de peso molecular (unimodal como MMW PLGA RG502, bimodal como la mezcla de LMW PLGA o multimodal como la mezcla de HMW PLGA RG503, MMW RG502 y LMW PLGA, véase Tabla 1, formulaciones 7-9) con una proporción polímero/disolvente de 45/55. Como se puede ver en las Figuras 4 & 5, se comprobó la existencia de un significativo comportamiento de aclareo de cizalladura y fuerzas de inyección más bajas en las formulaciones vehículo con distribución de peso molecular tanto bimodal como multimodal, como se explica en la presente invención.

Ejemplo 15

Composiciones vehículo en la mezcla de benzoato bencílico y alcohol bencílico (25/25)

50 Los vehículos de depósito se formularon con las mezclas de benzoato bencílico y alcohol bencílico (50/50) como disolvente y con los PLGAs que tuvieran diversas distribuciones de peso molecular (unimodal como MMW PLGA RG502, bimodal como la mezcla de LMW PLGA o multimodal como la mezcla de HMW PLGA RG503, MMW RG502 y LMW PLGA, véase Tabla 1, formulaciones 10-12) con una proporción polímero/disolvente de 50/50. Como se puede ver en las Figuras 6 & 7, se comprobó la existencia de un significativo comportamiento de aclareo de cizalladura y fuerzas de inyección más bajas en las formulaciones vehículo con distribución de peso molecular tanto bimodal como multimodal, como se explica en la presente invención.

ES 2 321 505 T3

Ejemplo 16

Composiciones vehículo en la mezcla de benzoato bencílico y alcohol bencílico (41,3/13,7)

5 Los vehículos de depósito se formularon con las mezclas de benzoato bencílico y alcohol bencílico (41,3/13,7) como disolvente y con los PLGAs que tuvieran diversas distribuciones de peso molecular (unimodal como MMW PLGA RG502, bimodal como la mezcla de LMW PLGA o multimodal como la mezcla de HMW PLGA RG503, MMW RG502 y LMW PLGA, véase Tabla 1, formulaciones 13-15) con una proporción polímero/disolvente de 45/55. Como se puede ver en la Figura 8, se comprobó la existencia de un significativo comportamiento de aclareo de cizalladura en las formulaciones vehículo con distribución de peso molecular tanto bimodal como multimodal, como se explica en la presente invención.

Ejemplo 17

Composiciones vehículo en la mezcla de benzoato bencílico y alcohol bencílico (45/55)

15 Los vehículos de depósito se formularon con las mezclas de benzoato bencílico y alcohol bencílico como disolvente y con los PLGAs que tuvieran diversas distribuciones de peso molecular (unimodal como MMW PLGA RG502, bimodal como la mezcla de LMW PLGA o multimodal como la mezcla de HMW PLGA RG503, MMW RG502 y LMW PLGA, véase Tabla 1, formulaciones 16-18) con una proporción polímero/disolvente de 45/55. Como se puede ver en las Figuras 9 & 10, se comprobó la existencia de un significativo comportamiento de aclareo de cizalladura y fuerzas de inyección más bajas en las formulaciones vehículo con distribución de peso molecular tanto bimodal como multimodal, como se explica en la presente invención.

Ejemplo 18

Composiciones vehículo en la mezcla de benzoato bencílico y alcohol bencílico (45/15) con proporción polímero/disolvente de 40/60

30 Los vehículos de depósito se formularon con las mezclas de benzoato bencílico y alcohol bencílico (45/15) como disolvente y con los PLGAs que tuvieran diversas distribuciones de peso molecular (unimodal como MMW PLGA RG502, bimodal como la mezcla de LMW PLGA o multimodal como la mezcla de HMW PLGA RG503, MMW RG502 y LMW PLGA, véase Tabla 1, formulaciones 19-21) con una proporción polímero/disolvente de 45/60. Como se puede ver en las Figuras 11 & 12, se comprobó la existencia de un significativo comportamiento de aclareo de cizalladura y fuerzas de inyección más bajas en las formulaciones vehículo con distribución de peso molecular tanto bimodal como multimodal, como se explica en la presente invención.

Ejemplo 19

Estudios in vivo sobre composición de depósito de bupivacaína con diferentes distribuciones de peso molecular de PLGA

45 Como se aprecia en la Tabla 1, se pueden hacer diversas composiciones vehículo de depósito a partir de los PLGAs con diferente distribución de peso molecular en diferentes disolventes como el benzoato bencílico, el alcohol bencílico y mezclas de los mismos, con diferentes proporciones polímero/disolvente. Las composiciones de depósito pueden hacerse con partículas cargadas de fármaco, bien con excipientes hidrófobos como el ácido esteárico (SA), bien sin ellos, en vehículos de depósito, como se explica en la presente invención.

50 Como se aprecia en la Tabla 1, los depósitos de bupivacaína se formularon con los PLGAs en dos diferentes distribuciones de peso molecular en benzoato bencílico (unimodal como MMW PLGA RG502, HMW bimodal como la mezcla de PLGA RG503 con LMW PLGA, Tabla 1, formulaciones 22-23). La Figura 13 muestra los perfiles representativos de liberación *in vivo* de bupivacaína obtenidos en ratas a partir de las formulaciones 22 & 23.

55 Como se aprecia en este ejemplo, la composición de depósito en la que se usó el PLGA con la distribución bimodal de peso molecular mostró un perfil de la tasa de liberación parecido al de la distribución unimodal de peso molecular, pero significativamente con comportamiento de aclareo de cizalladura y con fuerza de inyección más baja.

60

65

ES 2 321 505 T3

REIVINDICACIONES

1. Composición de depósito inyectable, que comprende:

- a) una matriz polimérica que comprende una serie de polímeros basados en ácido láctico en la que cada polímero de la serie tiene un peso molecular medio de peso especificado, mientras que la matriz polimérica tiene una distribución de peso molecular de la serie de polímeros en la que el peso molecular medio de peso (M_w) dividido entre el número de peso molecular medio (M_n) es mayor de 2;
- b) un disolvente que tiene una miscibilidad en agua menor o igual al 7% a 25°C, en una cantidad efectiva para plastificar el polímero y formar un gel junto con el mismo, y
- c) un agente benéfico disuelto o disperso en el gel.

2. La composición de depósito inyectable de la reivindicación 1, en la que el primero de la serie de polímeros tiene un peso molecular medio en peso del orden de 3.000 a 10.000 y el segundo de la serie tiene un peso molecular medio de peso mayor de 30.000, mientras que la matriz polimérica tiene una distribución de peso molecular bimodal de la serie de polímeros.

3. La composición de depósito inyectable de la reivindicación 1, en la que el primero de la serie de polímeros tiene un peso molecular medio en peso del orden de 3.000 a 10.000, el segundo de la serie tiene un peso molecular medio en peso mayor de 30.000 y un tercer polímero de la serie tiene un peso molecular medio en peso del orden de 10.000 a 30.000, mientras que la matriz polimérica tiene una distribución multimodal del peso molecular de la serie de polímeros.

4. La composición de depósito inyectable de la reivindicación 3 para la administración local o sistémica de un agente benéfico a un paciente de forma controlada.

5. La composición de depósito inyectable de la reivindicación 3 para la administración sostenida de un agente benéfico a un paciente, en la que el agente benéfico se administra sistémica o localmente de forma controlada durante un año.

6. La composición de depósito inyectable de una de las precedentes reivindicaciones, en la que el disolvente es un disolvente elegido de entre los del grupo formado por alcoholes aromáticos, ésteres de ácidos aromáticos, cetonas aromáticas y mezclas de los mismos.

7. La composición de depósito inyectable de la reivindicación 3, en la que la matriz polimérica comprende hasta el 95% de polímero de peso molecular bajo (LMW), hasta el 95% de polímero de peso molecular alto (HMW) y hasta el 95% de polímero de peso molecular medio (MMW).

8. La composición de depósito inyectable de una de las precedentes reivindicaciones, en la que el polímero es un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico.

9. La composición de depósito inyectable de una de las precedentes reivindicaciones, en la que el disolvente tiene una miscibilidad en agua menor o igual al 5% en peso a 25°C.

10. La composición de depósito inyectable de la reivindicación 9, en la que el disolvente tiene una miscibilidad en agua menor o igual al 3% en peso a 25°C.

11. La composición de depósito inyectable de la reivindicación 10, en la que el disolvente tiene una miscibilidad en agua menor o igual al 1% en peso a 25°C.

12. La composición de depósito inyectable de la reivindicación 11, en la que el disolvente tiene una miscibilidad en agua menor o igual al 0,5% en peso a 25°C.

13. La composición de depósito inyectable de la reivindicación 6, en la que el disolvente es un alcohol aromático que tiene la fórmula estructural (I)



en la que Ar es un grupo de heteroarilo sustituido o no sustituido, n es cero ó 1 y L es una fracción de enlace.

14. La composición de la reivindicación 13, en la que Ar es arilo monocíclico o heteroarilo, n es 1 y L es alquileo inferior que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo.

15. La composición de la reivindicación 14, en la que Ar es arilo monocíclico y L es alquileo inferior.

ES 2 321 505 T3

16. La composición de la reivindicación 15, en la que Ar es fenilo y L es metileno.

17. La composición de la reivindicación 18, en la que el alcohol aromático es alcohol bencílico.

5 18. La composición de la reivindicación 6, en la que el disolvente es un éster de un ácido aromático, siendo dicho éster de ácido aromático un éster de alquilo inferior o un éster de aralquilo de ácido benzoico.

10 19. La composición de la reivindicación 18, en la que el éster de aralquilo de ácido benzoico es benzoato bencílico y el éster de alquilo inferior de ácido benzoico es benzoato de etilo.

20. La composición de la reivindicación 6, en la que el disolvente es mezcla de un alcohol aromático y un éster de un ácido aromático.

15 21. La composición de la reivindicación 20, en la que la proporción del alcohol aromático con respecto al éster de un ácido aromático es del orden del 1% al 99% en peso.

22. La composición de la reivindicación 21, en la que la proporción del alcohol aromático con respecto al éster de un ácido aromático es del orden del 10% al 90% en peso.

20 23. La composición de la reivindicación 22, en la que la proporción del alcohol aromático con respecto al éster de un ácido aromático es del orden del 20% al 80% en peso.

24. La composición de una de las precedentes reivindicaciones que comprende además uno o más disolventes elegidos de entre los del grupo formado por triacetina, diacetina, tributirina, citrato de trietil, citrato de tributilo, citrato de acetilo trietilo, citrato de acetilo tributilo, trietilglicéridos, fosfato de trietilo, ftalato de dietilo, tartrato de dietilo, aceite mineral, polibuteno, silicona líquida, glicerina, etilenglicol, polietilenglicol, carbonato de propileno, carbonato de etileno, butirolactona, óxido de etileno, óxido de propileno, N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, glicerina formal, acetato de metilo, acetato de etilo, metiletilcetone, dimetilformamida, dimetil sulfóxido, tetrahidrofurano, caprolactam, decilmetil sulfóxido, ácido oleico, 1-dodecilazaciclo-heptano-2-ona y mezclas de los mismos.

30 La composición de la reivindicación 3 para la administración local de un agente benéfico a un paciente de forma controlada en un espacio de tiempo de hasta un año, donde el sistema libera dentro de las 24 horas siguientes a la implantación no más del 20% en peso de la cantidad del agente benéfico que se ha de liberar a lo largo del periodo de descarga.

35

40

45

50

55

60

65

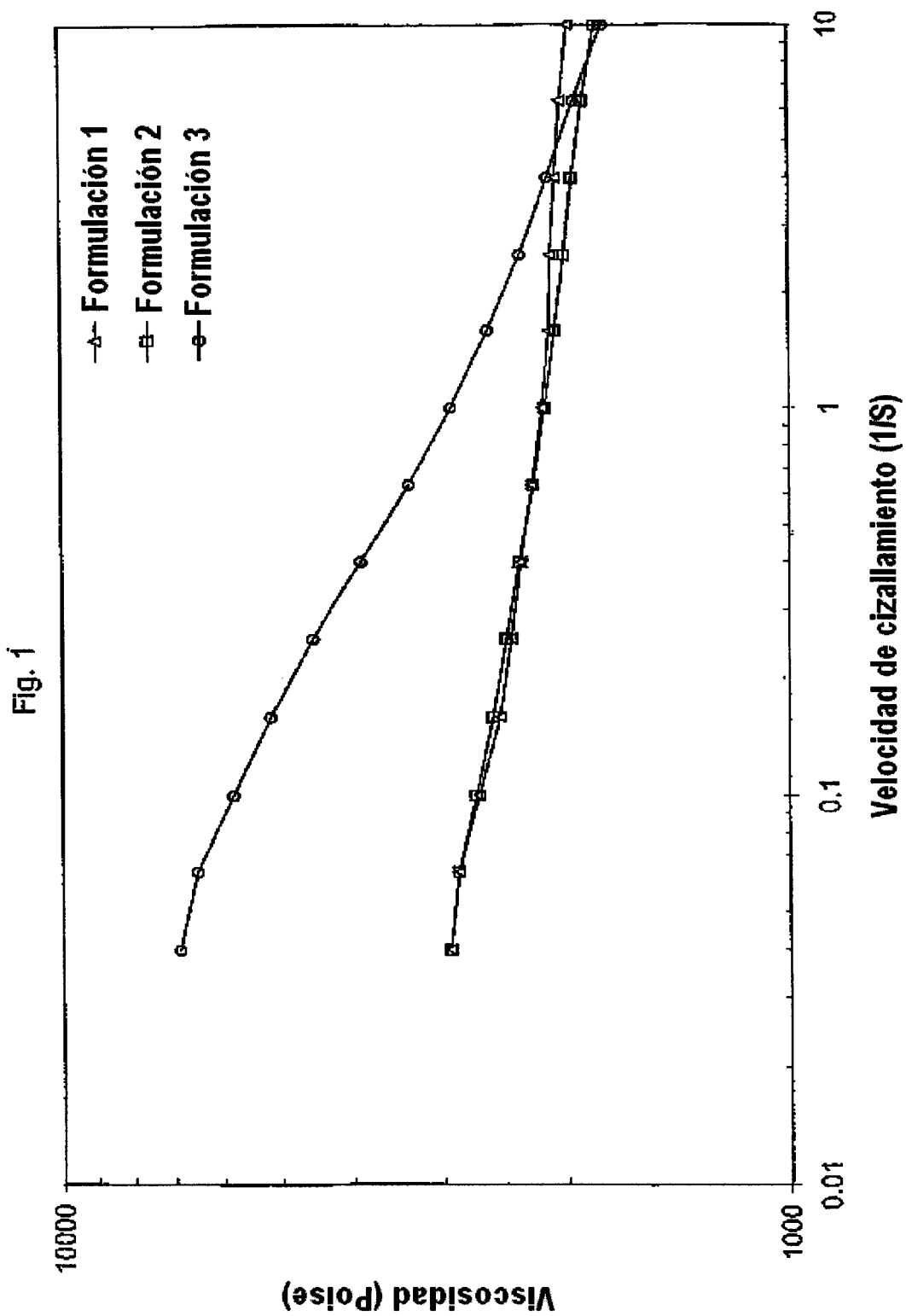
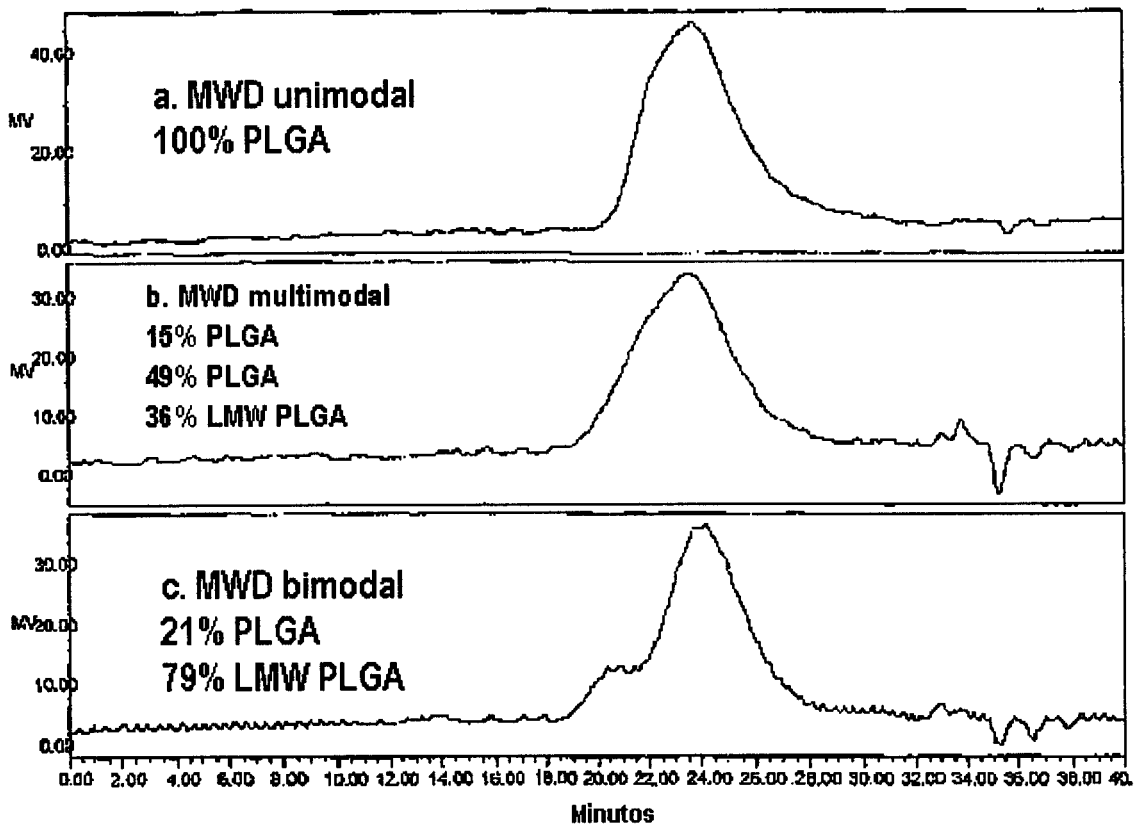


Figura 2

Diagramas GPC de PLGAs con diferente distribución de MW
(a. unimodal, b. multimodal, c. bimodal)



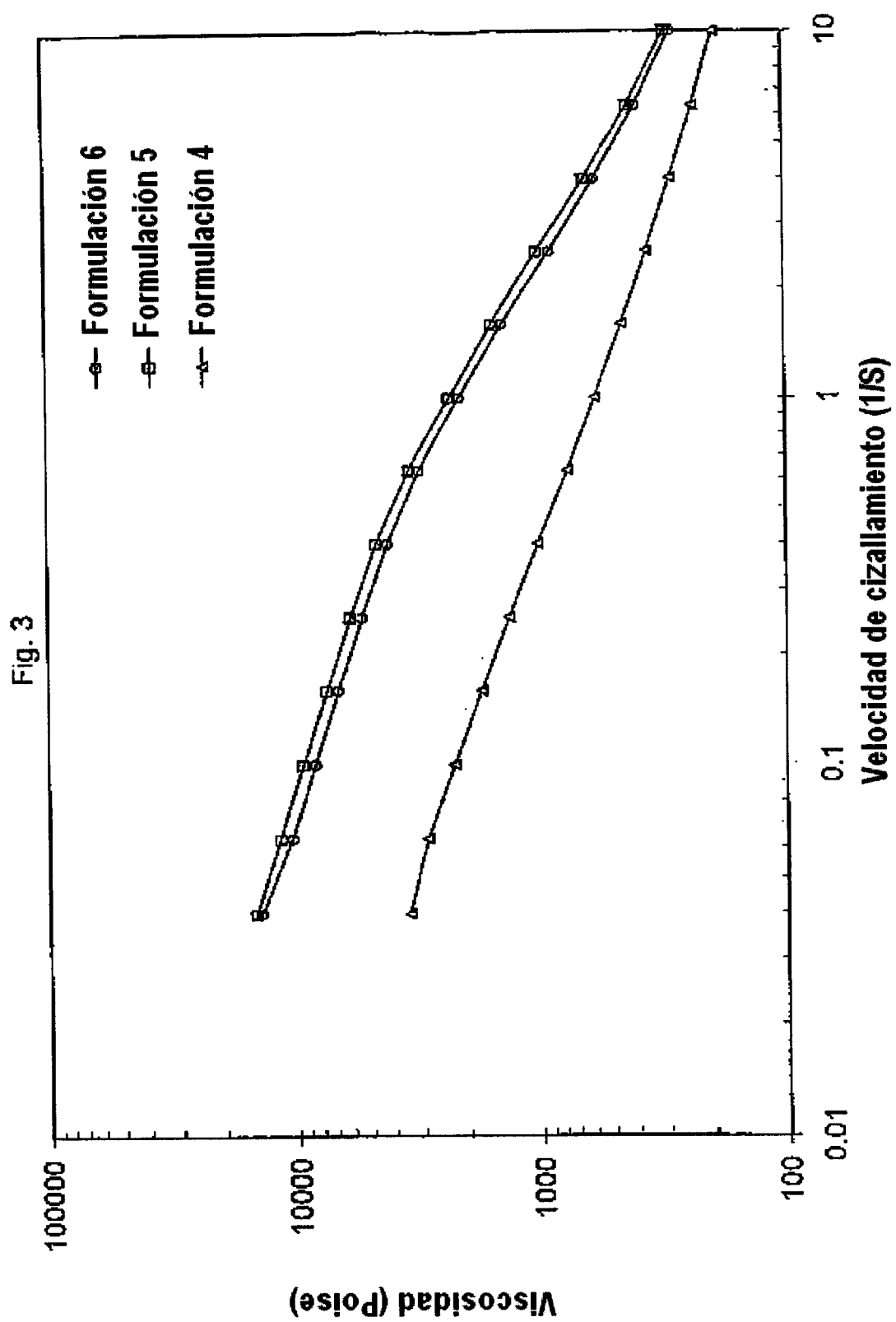
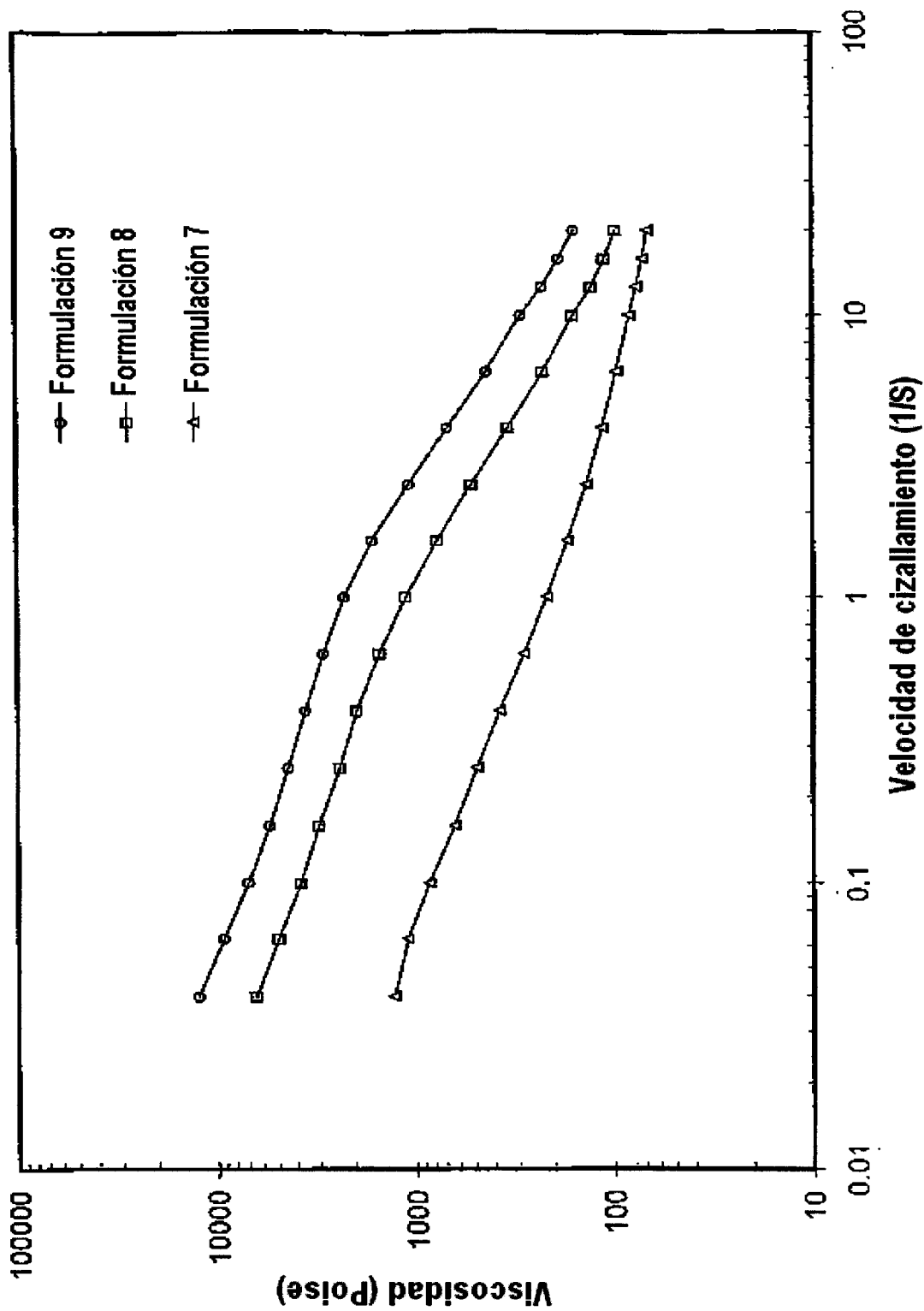


Fig. 4



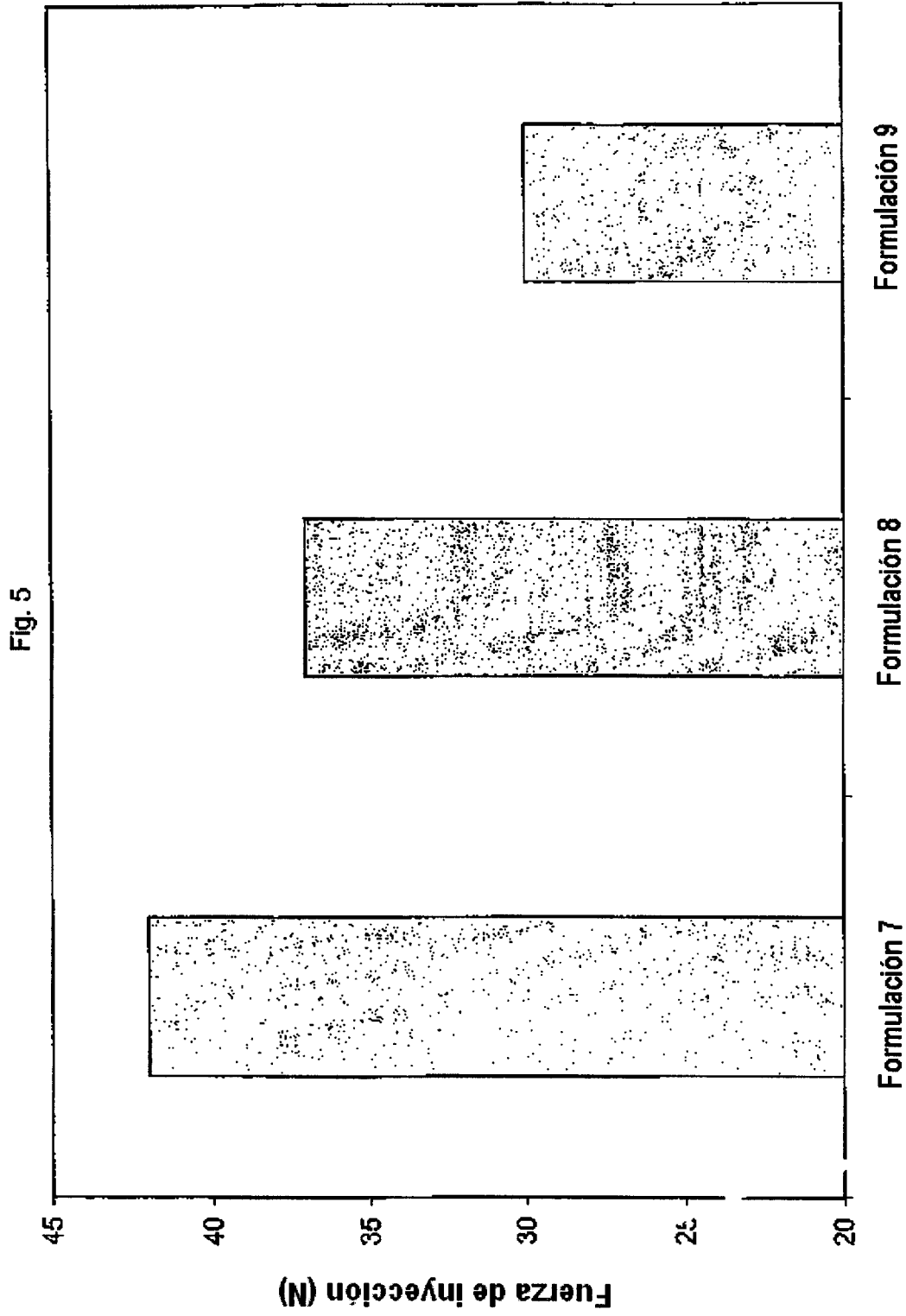
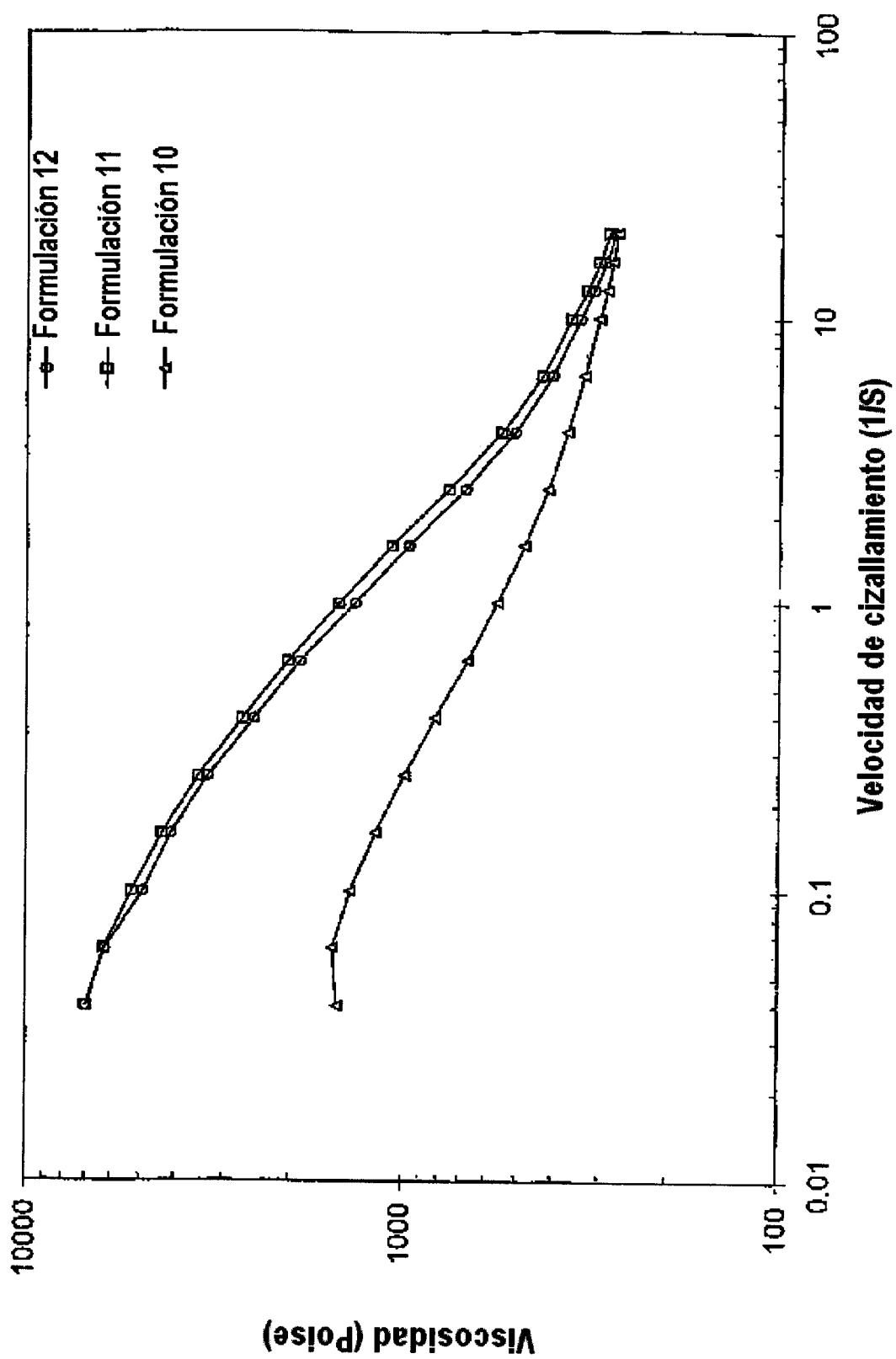


Fig. 6



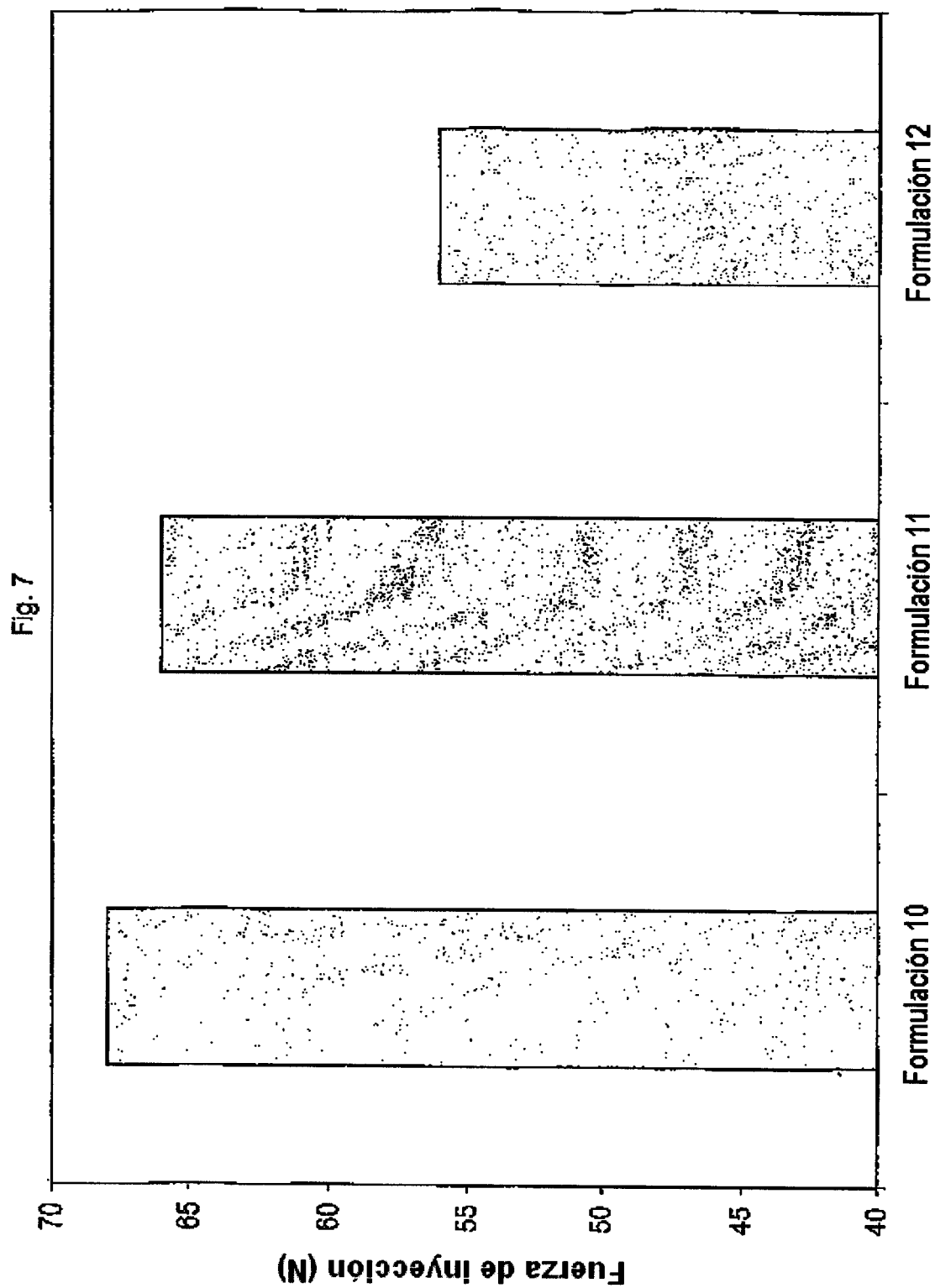


Fig. 8

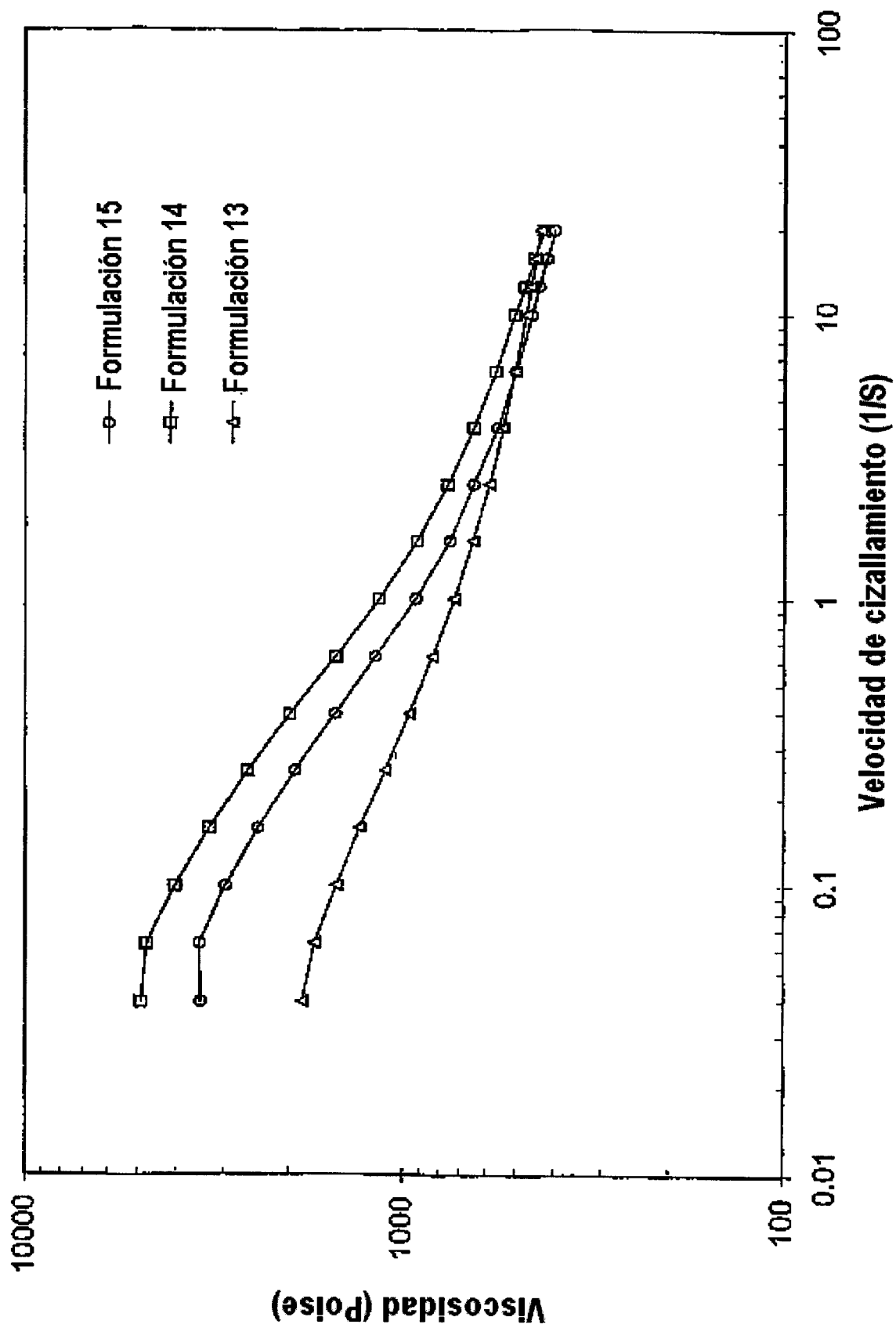


Fig. 9

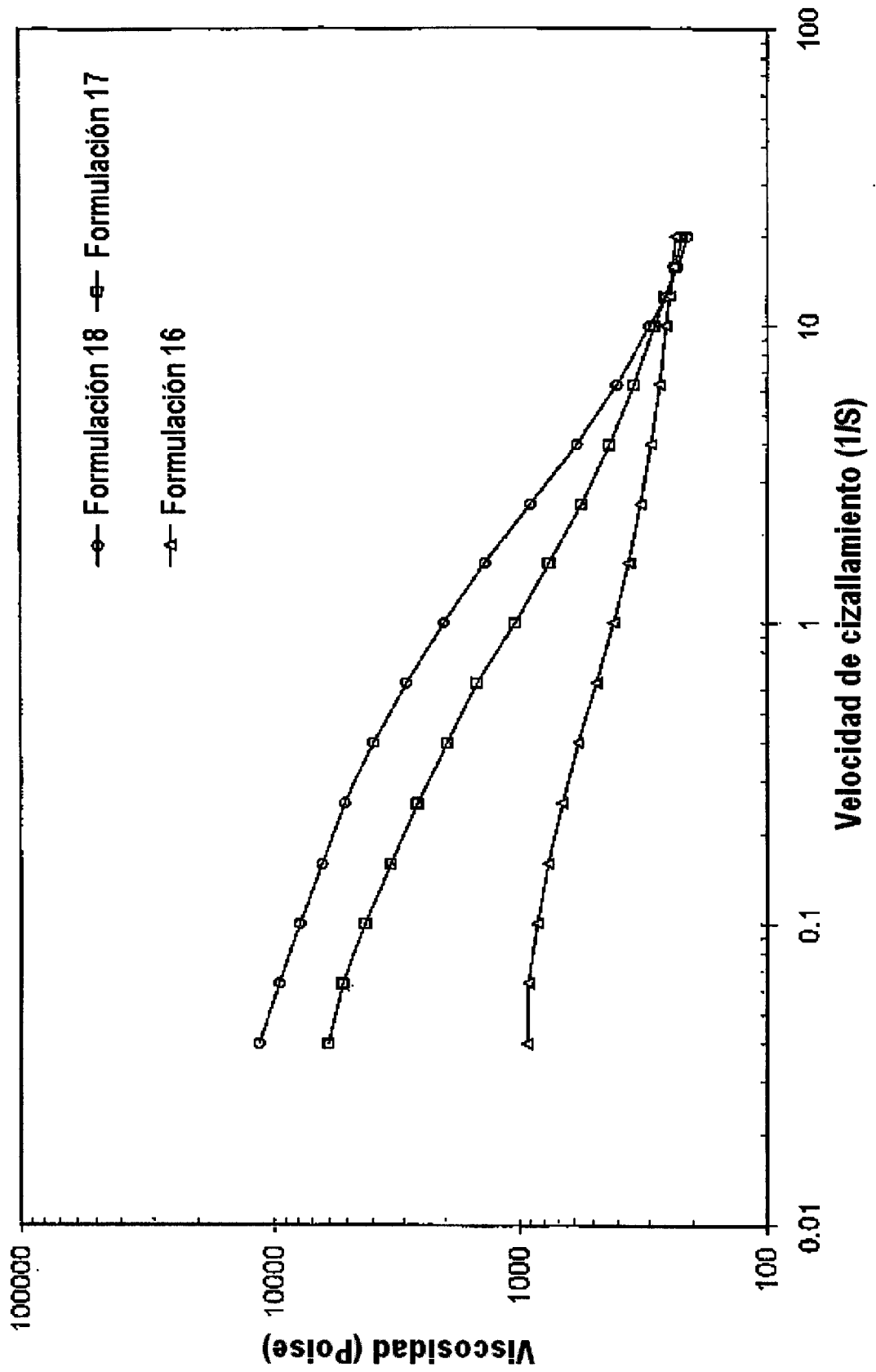


Fig. 10

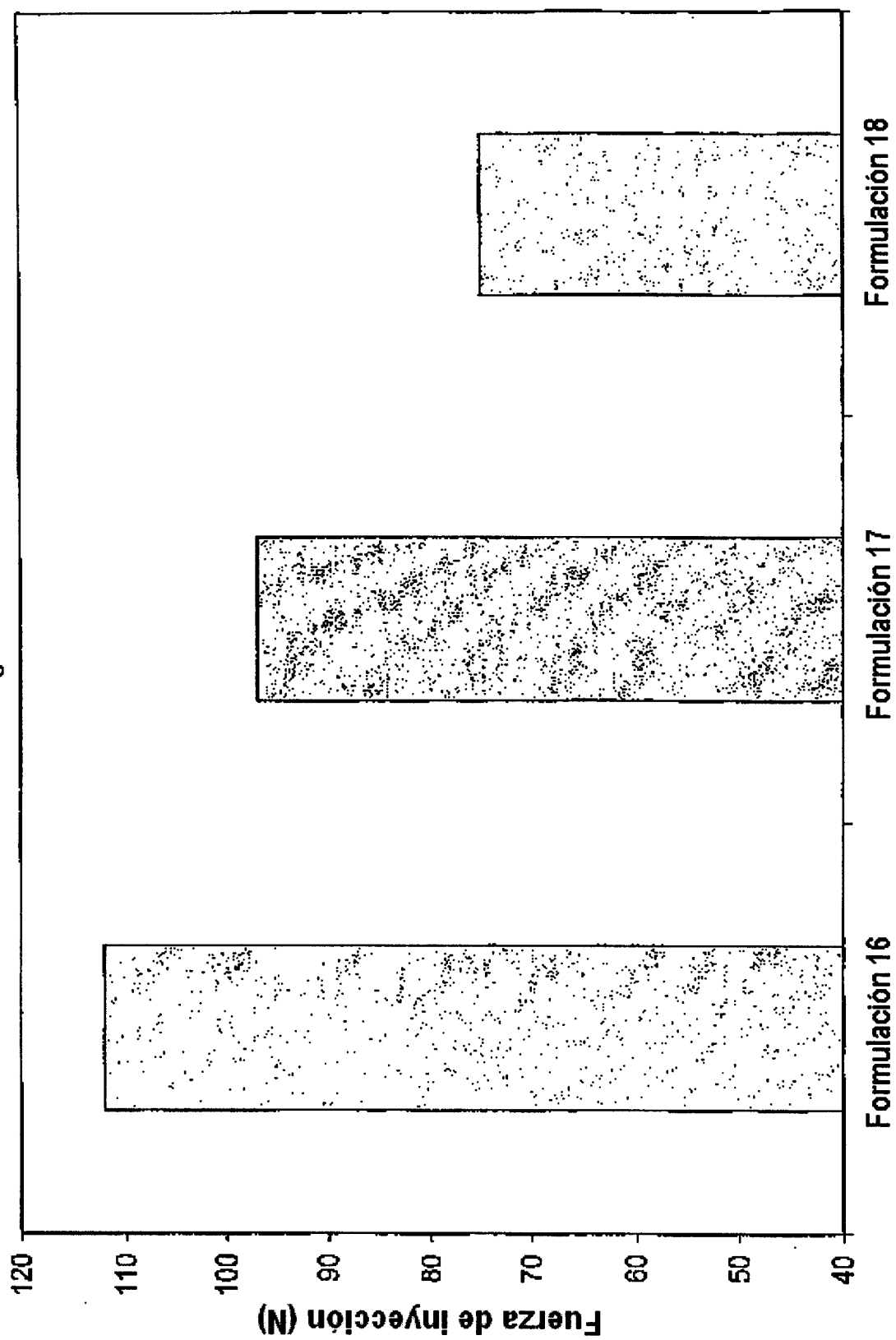


Fig. 11

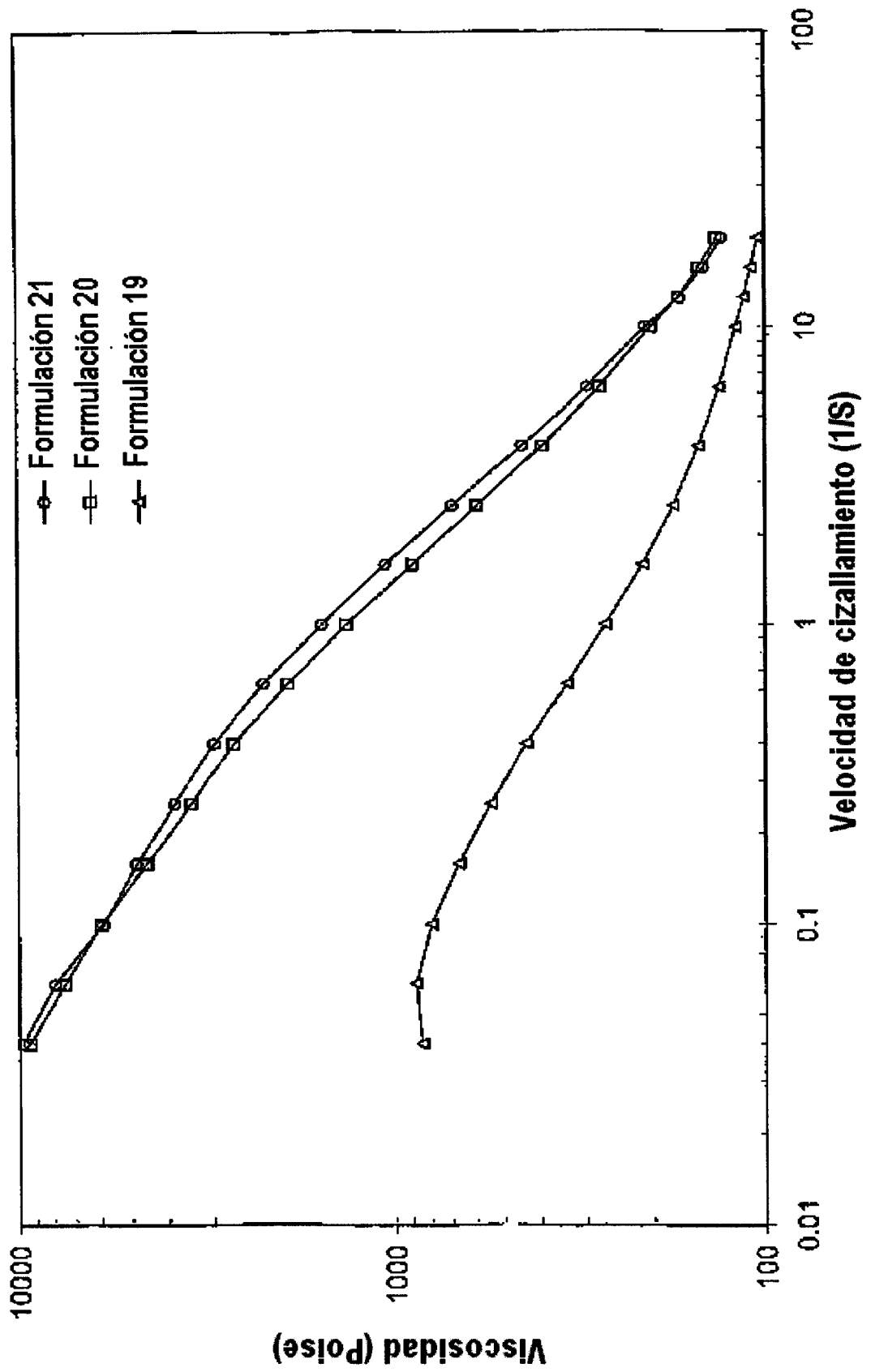


Fig. 12

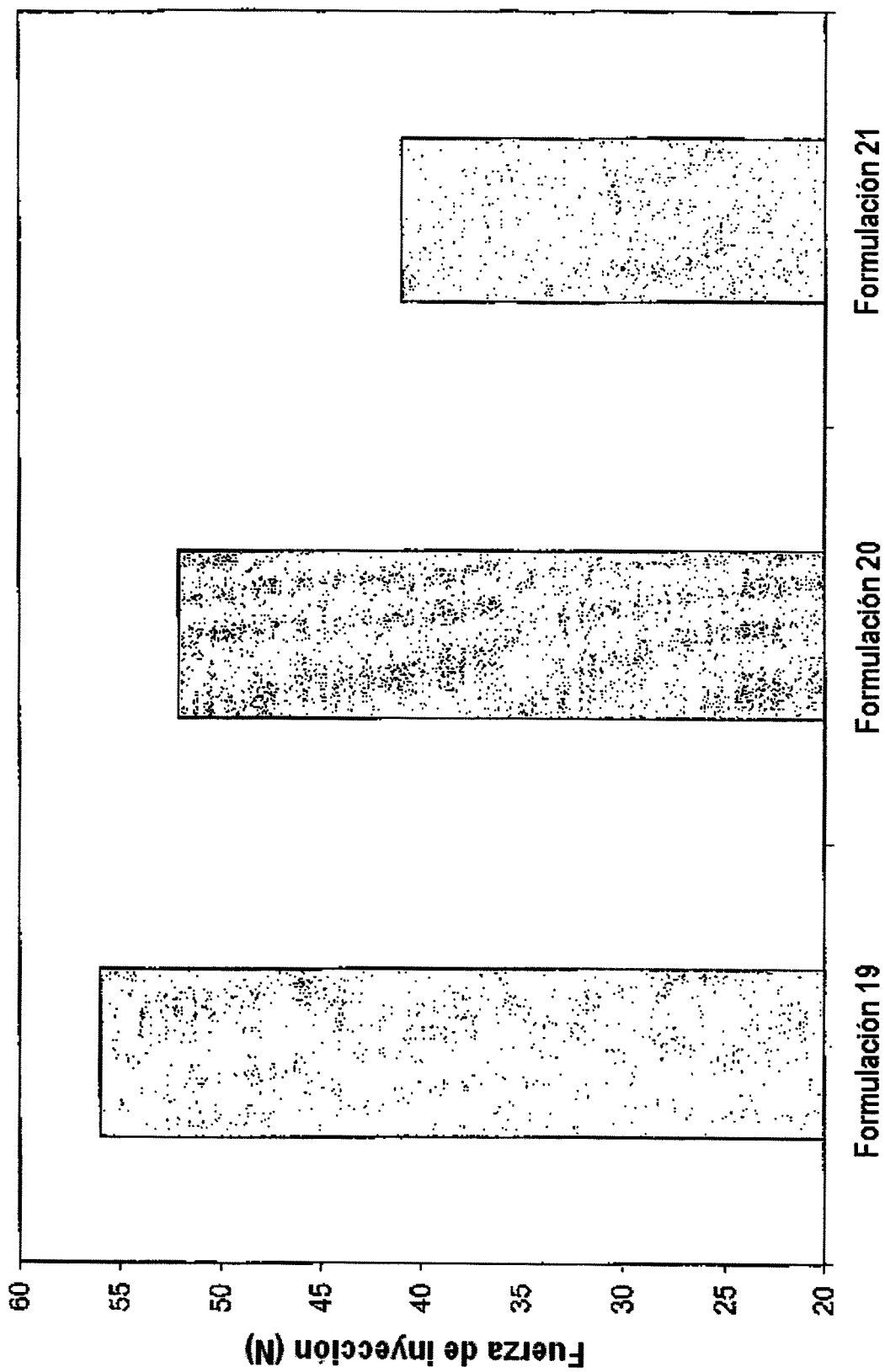


Fig. 13

