

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 015 765**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/06** (2006.01)

**A61K 31/445** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61K 31/7048** (2006.01)

**A61K 38/08** (2009.01)

**A61K 47/34** (2007.01)

**A61K 31/5415** (2006.01)

**C08G 63/664** (2006.01)

**C08L 67/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2018** **PCT/EP2018/069439**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.01.2019** **WO19016233**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2018** **E 18759254 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2025** **EP 3655017**

54 Título: **Composición farmacéutica**

30 Prioridad:

**17.07.2017 US 201762533370 P**

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

**07.05.2025**

73 Titular/es:

**MEDINCELL S.A. (100.00%)  
3 Rue des Frères Lumière  
34830 Jacou, FR**

72 Inventor/es:

**ROBERGE, CHRISTOPHE;  
RECH, ANTHONY;  
CROS, JEAN-MANUEL;  
ABBASSI, MYRIAM;  
LÓPEZ-NORIEGA, ADOLFO;  
PEBREL, LEA;  
PETIT, AUDREY y  
SERINDOUX, JULIETTE**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 3 015 765 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

## Composición farmacéutica

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones biodegradables de administración de fármacos que comprenden una mezcla de al menos tres copolímeros de bloque tomados entre copolímeros tribloque y dibloque compuestos de bloques de poliéster y poli(óxido de etileno), un copolímero tribloque que comprende un bloque de poli(óxido de etileno) entre dos bloques de poliéster y un copolímero dibloque que comprende un bloque de poliéster y un poli(etilenglicol) protegido terminalmente, así como al menos un ingrediente farmacéuticamente activo. La proporción en peso de los copolímeros tribloque a los copolímeros dibloque en esta formulación es de 1:19 a 5:1 para modular la cinética de liberación del fármaco de al menos un ingrediente activo. Cuando se incorpora en un copolímero de bloques, el poli(óxido de etileno) o polioxietileno (PEO) también se denomina frecuentemente poli(etilenglicol) (PEG) y los términos se pueden usar indistintamente para los fines de esta invención.

## Antecedentes de la invención

En el dominio de la administración sostenida de fármacos, se han utilizado sistemas basados en copolímeros dibloque o tribloque para administrar una variedad de fármacos y generalmente se formulan para administrar fármacos específicos, ya sean fármacos hidrófobos o fármacos hidrófilos. Dependiendo de las características fisicoquímicas del fármaco, las formulaciones del fármaco difieren en las concentraciones del polímero, los tipos de polímeros utilizados, los pesos moleculares de los polímeros y los disolventes utilizados en las formulaciones.

También el tipo de entorno en el que se administra el fármaco es una consideración importante en la formulación de un sistema de administración de fármacos. Por lo tanto, existen composiciones de administración de fármacos que se preparan utilizando polímeros sensibles a la temperatura, polímeros sensibles a la fase, polímeros sensibles al pH y polímeros fotosensibles. Véase, por ejemplo, K. Al-Tahami y J. Singh "Smart Polymer Based Delivery Systems for Peptide and Proteins", Recent Patents on Drug Delivery & Formulation, 1: páginas: 65-71 Bentham Science Publishers, LTD. 2007.

La patente estadounidense no. 6,592,899 describe un oligómero de PLA/PLGA combinado con un copolímero de bloque para mejorar la solubilidad de un fármaco hidrófobo en un entorno hidrófilo.

La patente estadounidense 6,541,033 describe una composición farmacéutica de liberación sostenida basada en hidrogeles termosensibles y biodegradables, que consiste en un copolímero de bloques de PLA o PLGA y PEG, para la administración sostenida de agentes biológicamente activos.

Los hidrogeles que contienen copolímeros tribloque se describen en la patente estadounidense 6,350,812.

La patente estadounidense 9,023,897 B2 describe composiciones de fármacos biodegradables que comprenden un copolímero tribloque y un copolímero dibloque y un ingrediente farmacéuticamente activo.

WO 2012/090070 A2 describe composiciones biodegradables de administración de fármacos que comprenden un copolímero tribloque que contiene un poliéster y un polietilenglicol y un copolímero dibloque que contiene un poliéster y un polietilenglicol protegido terminalmente, así como un principio farmacéuticamente activo.

WO 2014/001904 A1 describe composiciones biodegradables de administración de fármacos que comprenden un copolímero tribloque que contiene un poliéster y un polietilenglicol y un copolímero dibloque que contiene un poliéster y un polietilenglicol protegido terminalmente, así como al menos un principio farmacéuticamente activo o principio activo hidrófobo.

WO 01/82970 A1 describe un sistema de gelificación térmica inversa biodegradable soluble en agua que comprende una mezcla de al menos dos tipos de componentes de copolímero tribloque. Los componentes del copolímero tribloque están hechos de un bloque de polímero A de poliéster biodegradable hidrófobo y un bloque de polímero B de polietilenglicol hidrófilo. Las tasas de liberación de fármaco y erosión de la matriz de gel del sistema de gelificación térmica inversa biodegradable pueden modularse mediante diversos parámetros tales como el contenido de componentes hidrófobos/hidrófilos, concentraciones de bloques poliméricos, pesos moleculares y temperaturas de gelificación, y proporciones en peso de los componentes de copolímero tribloque en la mezcla.

WO 2017/085561 A1 describe un método para dirigir a los tejidos sinoviales composiciones de administración de fármacos biodegradables o morselizar composiciones de administración de fármacos biodegradables que comprenden un copolímero tribloque que contiene un poliéster y un polietilenglicol y un copolímero dibloque que contiene un poliéster y un polietilenglicol protegido terminalmente, así como al menos un principio farmacéuticamente activo.

WO 2012/131106 A1 describe una composición que comprende (a) un ingrediente activo, preferentemente un ingrediente farmacéuticamente activo (b) un disolvente y (c) una mezcla de al menos dos tipos de copolímeros tribloque de la fórmula (1) B-A-B (1) en donde B representa un bloque hidrófobo y en donde A representa un bloque hidrófilo, en donde la mezcla se prepara mezclando al menos dos tipos de copolímeros tribloque que tienen un grado de modificación del 100 % y en donde los al menos dos tipos de copolímeros tribloque de los tipos B-A-B difieren solo en el tipo de grupo terminal o en donde la mezcla se prepara mezclando al menos dos tipos de copolímeros tribloque, en donde uno de los al menos dos copolímeros tribloque tiene un grado de modificación del 100 % y uno de los al menos dos copolímeros tribloque tiene un grado de modificación del 0 % y en donde los al menos dos tipos de copolímeros tribloque de los tipos B-A-B difieren solo en el grado de modificación de los grupos terminales.

Macromol. Biosci. 2003, 3, páginas 657-661 describe hidrogeles biorreabsorbibles preparados a través de estereocomplejación entre bloques de poli (L-lactida) y poli(D-lactida) unidos a poli (etilenglicol).

Macromol. Biosci. 2001, 1, páginas 204-208 describe la formación termosensible de un hidrogel por estereocomplejación entre copolímeros de bloque PLLA-PEG-PLLA y PDLA-PEG-PDLA.

Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de proporcionar composiciones biodegradables de administración de fármacos que comprendan copolímeros dibloque y tribloque con propiedades mejoradas con respecto a la modulación de la velocidad de liberación del al menos un ingrediente activo. Por ejemplo, puede ser deseable proporcionar composiciones con una mayor tasa de liberación del ingrediente activo con respecto a las composiciones de administración de fármacos conocidas que comprenden copolímeros dibloque y tribloque. La composición debe permitir que la liberación del al menos un ingrediente activo se controle durante un período de tiempo sin afectar negativamente los parámetros físicos de la formulación.

Además, las composiciones de administración de fármacos biodegradables de la presente invención pueden formularse para ser formulaciones de acción prolongada, que reducen la liberación rápida inicial del fármaco y modulan la tasa de liberación del fármaco a lo largo del tiempo de acuerdo con la cinética de primer orden o orden cero o pseudoorden cero. Este fenómeno se ilustra en el aplanamiento de las curvas de liberación del fármaco.

Además, la composición de administración de fármacos biodegradable se puede modular sin afectar negativamente la inyectabilidad de esta composición.

Por lo tanto, uno de los objetos de la presente invención es cómo modular la cinética de liberación de al menos un ingrediente farmacéuticamente activo de un depósito biodegradable tribloque / dibloque sin afectar negativamente o mejorando los parámetros físicos de la formulación antes y/o después de la inyección.

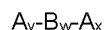
Por "mejorar" se entiende la disminución de cualquiera o ambas de la inyectabilidad y la viscosidad de la formulación.

Breve descripción de la invención

La presente invención proporciona una composición biodegradable para administración de fármacos que comprende:

(i) una mezcla de al menos tres copolímeros de bloque diferentes, en donde cada copolímero de bloque es:

(a) un copolímero tribloque biodegradable que tiene la fórmula:



en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol y v y x son el número de unidades de repetición que varían de 1 a 3000 y w es el número de unidades de repetición que varían de 3 a 300 y  $v=x$  o  $v \neq x$ ; o

(b) un copolímero dibloque biodegradable que tiene la fórmula:



en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol protegido terminalmente e y y y z son el número de unidades de repetición con y que varía de 2 a 250 y z que varía de 1 a 3000; y

en donde la mezcla comprende al menos uno (a) y al menos uno (b); y la proporción en peso entre (a) y (b) es 1:19 a 5:1; y

(ii) al menos un ingrediente farmacéuticamente activo.

En una realización preferida, dicho poliéster A se selecciona del grupo de, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, policaprolactona, adipato de polietileno, polihidroxialcanoato y mezclas de los mismos y, opcionalmente, en donde el polietilenglicol protegido terminalmente es metoxi polietilenglicol.

5 En una realización, la composición comprende además al menos un disolvente orgánico. Típicamente, el disolvente orgánico es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Este disolvente orgánico puede retenerse en la composición o evaporarse antes de la administración.

10 En una realización de la composición de administración de fármaco biodegradable, para al menos un copolímero tribloque biodegradable (a) A es PLA.

En una realización de la composición de administración de fármaco biodegradable, para al menos un copolímero dibloque biodegradable (b) A es PLA.

15 En una realización, la composición comprende, además:

(a) un copolímero tribloque biodegradable que tiene la fórmula:

20 
$$\text{PLA}_v\text{-PEG}_w\text{-PLA}_x$$

en donde v y x son el número de unidades de repetición que varían de 1 a 3,000 y w es el número de unidades de repetición que varían de 3 a 300 y  $v=x$  o  $v \neq x$ ; y/o

25 (b) un copolímero dibloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$\text{mPEG}_y\text{-PLA}_z$$

en donde y y z son el número de unidades de repetición con y que varía de 2 a 250 y z que varía de 1 a 3,000.

30 En algunas realizaciones, la composición comprende:

(a) un copolímero tribloque biodegradable que tiene la fórmula:

35 
$$\text{PLA}_v\text{-PEG}_w\text{-PLA}_x$$

en donde v y x son el número de unidades de repetición que varían de 1 a 3,000 y w es el número de unidades de repetición que varían de 3 a 300 y  $v=x$  o  $v \neq x$ ; y

(b) 2, 3 o 4 copolímeros dibloque biodegradables diferentes, cada uno con la fórmula:

40 
$$\text{mPEG}_y\text{-PLA}_z$$

en donde y y z son el número de unidades de repetición con y que varía de 2 a 250 y z que varía de 1 a 3,000;

45 y en donde la proporción en peso entre (a) y (b) es 1:19 a 5:1.

En algunas realizaciones la composición comprende: (a) dos copolímeros tribloque biodegradables diferentes, cada uno con la fórmula:

50 
$$\text{PLA}_v\text{-PEG}_w\text{-PLA}_x$$

en donde v y x son el número de unidades de repetición que varían de 1 a 3,000 y w es el número de unidades de repetición que varían de 3 a 300 y  $v=x$  o  $v \neq x$ ; y

(b) 1, 2, 3 o 4 copolímeros dibloque biodegradables diferentes, cada uno con la fórmula:

55 
$$\text{mPEG}_y\text{-PLA}_z$$

en donde y y z son el número de unidades de repetición con y que varía de 2 a 250 y z que varía de 1 a 3,000;

60 y en donde la proporción en peso entre (a) y (b) es 1:19 a 5:1.

Típicamente, la composición es un líquido inyectable y es adecuada para formar un depósito cuando se inyecta en el cuerpo o son pequeñas partículas sólidas o implantes de varillas o formulaciones espaciales.

65 Típicamente, la masa de la cadena de polietilenglicol varía de 180 g/mol a 12 kg/mol o 194 g/mol a 12 kg/mol o 200 g/mol a 12 kg/mol o de 100 g/mol a 4 kg/mol y el peso molecular de la cadena de polietilenglicol con extremos

protegidos varía de 100 g/mol a 2 kg/mol o 164 g/mol a 10 kg/mol.

La composición de administración de fármaco biodegradable también puede comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un disolvente.

5

En una realización, el ingrediente farmacéuticamente activo es hidrófobo.

En una realización, el ingrediente farmacéuticamente activo es risperidona, bupivacaína, ivermectina, octreotida, meloxicam o combinaciones de estos.

10

En otra realización, el al menos un ingrediente farmacéuticamente activo está presente en una cantidad de 0,05 % a 60 % (% p/p), opcionalmente 0,05 % a 40 %, opcionalmente 0,05 % a 30 %, opcionalmente 0,05 % a 10 %, opcionalmente 0,05 % a 7 %, opcionalmente 0,05 % a 2 % de la composición total.

15

En una realización, la composición de administración de fármaco biodegradable es un líquido inyectable y el al menos un ingrediente farmacéuticamente activo está presente en una cantidad de 0,05 % a 60 % (% p/p).

En una realización alternativa, la composición de administración de fármaco biodegradable es un implante de varilla y el al menos un ingrediente farmacéuticamente activo está presente en una cantidad de 50 % a 80 % (% p/p).

20

En una realización adicional, los copolímeros están presentes en una cantidad de 2 % a 60 % (% p/p) de la composición total, opcionalmente 10 % a 50 %, opcionalmente 20 % a 40 %, opcionalmente 20 % a 35 %, opcionalmente 30 % a 50 %.

25

En una realización, el uno o más copolímeros tribloque están presentes en una cantidad de 1 % a 50 % (% p/p), opcionalmente 5 % a 40 % de la composición total.

En una realización, el uno o más copolímeros dibloque están presentes en una cantidad de 1 % a 57 % (% p/p), 2,5 % a 45 % de la composición total.

30

En una realización adicional, la proporción en peso de la suma de los copolímeros tribloque biodegradables de (a) con respecto a la suma de los copolímeros dibloque biodegradables de (b) en dicha composición de administración de fármaco biodegradable es de 1:5 a 3:1.

35

Típicamente, la proporción molar de unidad de repetición de poliéster a óxido de etileno en la composición está entre 0,5 a 22,3, opcionalmente 0,5 a 10, opcionalmente 0,5 a 3,5 en el tribloque y 0,8 a 15, opcionalmente 1 a 10 en el dibloque.

40

La composición puede comprender tres copolímeros de bloque diferentes como se definió anteriormente o cuatro copolímeros de bloque diferentes como se definió anteriormente o cinco copolímeros de bloque diferentes como se definió anteriormente o seis copolímeros de bloque diferentes como se definió anteriormente.

45

La composición puede comprender un copolímero tribloque biodegradable como se definió anteriormente, o dos copolímeros tribloque biodegradables diferentes como se definió anteriormente, o tres copolímeros tribloque biodegradables diferentes como se definió anteriormente, o cuatro copolímeros tribloque biodegradables diferentes como se definió anteriormente.

50

La composición puede comprender un copolímero de dibloques biodegradable como se definió anteriormente, o dos copolímeros de dibloques biodegradables diferentes como se definió anteriormente, o tres copolímeros de dibloques biodegradables diferentes como se definió anteriormente, o cuatro copolímeros de dibloques biodegradables diferentes como se definió anteriormente.

55

En una realización, la composición comprende un copolímero tribloque presente en una cantidad de 1 % a 50 % (% p/p) de la composición total, un copolímero dibloque presente en una cantidad de 1 % a 57 % (% p/p) de la composición total y uno o más copolímeros dibloque o tribloque adicionales, cada uno presente en una cantidad de 0,5 a 20 % (% p/p) de la composición total.

60

En realizaciones preferidas, la composición de administración de fármaco biodegradable es una composición como se define en cualquiera de las Tablas 1 a 6 (excluyendo los ejemplos comparativos marcados con \*).

Típicamente, la liberación de al menos un ingrediente activo está modulada por la composición.

65

En una realización, la composición es adecuada para administrar el ingrediente activo, opcionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz del ingrediente activo, a un sujeto durante al menos 1 día, opcionalmente al menos 3 días, opcionalmente al menos 7 días, opcionalmente al menos 30 días, opcionalmente al menos 90 días, opcionalmente al menos 1 año.

En una realización, la composición es adecuada para administración parenteral.

En una realización, los copolímeros de bloque son sustancialmente insolubles en una solución acuosa, opcionalmente en donde los copolímeros de bloque tienen menos de 5 %, opcionalmente menos de 1 % (p/p) de solubilidad en una solución acuosa.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición de administración de fármacos biodegradable como se definió anteriormente para su uso en medicina.

En una realización de la composición para su uso, el uso comprende modular la cinética de liberación de al menos un ingrediente activo, dicho uso comprende administrar una composición de administración de fármaco biodegradable como se definió anteriormente a un sujeto, en donde la cinética de liberación de dicho al menos un ingrediente activo de dicha composición de administración de fármaco biodegradable se modula sin afectar uno o más parámetros físicos de dicha composición de fármaco biodegradable.

Típicamente, el uno o más parámetros físicos son la inyectabilidad y la viscosidad antes de la inyección de la composición biodegradable de administración de fármacos y la robustez del depósito después de la inyección de la composición biodegradable de administración de fármacos.

#### Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 es una gráfica que muestra el porcentaje total de liberación acumulada in vitro de risperidona a lo largo del tiempo a partir de tres formulaciones diferentes. La formulación F28 (○) tiene una proporción en peso de la suma de tribloque a dibloque de 5 que contiene 25,00 % de copolímero tribloque P1R6, 1,25 % de copolímero dibloque dP2R3, 1,25 % de copolímero dibloque dP0.35R8.5, 1,25 % de copolímero dibloque dP0.35R5, 1,25 % de copolímero dibloque dP2R0.5 con 10,00 % de ingrediente activo (API) y 60,00 % de DMSO. La formulación F29 (⊗) tiene una proporción en peso de la suma de tribloque a dibloque de 0,05 que contiene 1,50 % de copolímero tribloque P1R6, 7,125 % de copolímero dibloque dP2R3, 7,125 % de copolímero dibloque dP0.35R8.5, 7,125 % de copolímero dibloque dP0.35R5, 7,125 % de copolímero dibloque dP2R0.5 con 10,00 % de ingrediente activo (API) y 60,00 % de DMSO. La formulación F16 (□) tiene una proporción en peso de la suma de tribloque a dibloque de 1 que contiene 1,00 % de copolímero tribloque P1R4, 1,50 % de copolímero tribloque P1R6, 1,50 % de copolímero dibloque dP2R3 y 1,00 % de copolímero dibloque dP0.35R8.5 con 60,00 % de ingrediente activo (API) y 35,00 % de DMSO. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1 a continuación.

La proporción de peso de la suma de tribloque a dibloque tiene un impacto en la modulación de liberación. De hecho, las curvas F28 y F29 muestran dos perfiles de liberación distintos.

Curiosamente, una cantidad importante de API (60,00 %) asociada con una pequeña proporción de contenido de polímero (5,00 %) produjo un perfil cinético de orden pseudo-cero. De hecho, la curva F16 muestra un perfil de liberación de orden pseudo-cero.

La Fig. 2 es una gráfica que muestra el porcentaje total de liberación acumulada in vitro de bupivacaína a lo largo del tiempo a partir de cuatro formulaciones diferentes. La formulación F289 (no de acuerdo con la invención) (○) tiene una proporción en peso de la suma de tribloque a dibloque de 1 que contiene 20,00 % de copolímero tribloque P1R4 y 20,00 % de copolímero dibloque dP1R4 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO. La formulación F290 (△) tiene una proporción en peso de la suma de tribloque a dibloque de 1 que contiene 20,00 % de copolímero tribloque P1R4, 10,00 % de copolímero dibloque dP1R4 y 10,00 % de copolímero dibloque dP0.35R8.5 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO. La formulación F291 (no de acuerdo con la invención) (□) tiene una proporción en peso de la suma de tribloque a dibloque de 1 que contiene 20,00 % de copolímero tribloque P1R4 y 20,00 % de copolímero dibloque dP0.35R8.5 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO. La formulación F292 (no de acuerdo con la invención) (◇) tiene una proporción en peso de la suma de tribloque a dibloque de 1 que contiene 25,00 % de copolímero tribloque P1R4 y 25,00 % de copolímero dibloque dP1R4 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 48,00 % de DMSO. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 2 a continuación.

La adición de un copolímero de bloque biodegradable adicional tiene un impacto en la modulación de liberación sin afectar negativamente la inyectabilidad de la formulación como se indica en la Tabla 7. De hecho, las curvas F289 (no de acuerdo con la invención) y F290 muestran dos perfiles de liberación distintos y modulados. Además, este copolímero dibloque biodegradable adicional permite un mejor control de la liberación. De hecho, la curva F289 (no de acuerdo con la invención) muestra una ráfaga inicial no controlada destacada por una variabilidad importante entre réplicas. Los valores de desviación estándar de F289 (no de acuerdo con la invención) y F290 son 13,3 y 2,8 respectivamente, dos días

después de la formación del depósito.

El uso de este copolímero de bloques biodegradable adicional mencionado anteriormente como el copolímero de dibloques único da como resultado la modulación de la liberación en comparación con la formulación inicial. Las curvas F289 (no de acuerdo con la invención) y F291 (no de acuerdo con la invención) muestran dos perfiles de liberación distintos. Sin embargo, el depósito de la formulación F291 muestra una robustez no óptima con una fragmentación significativa del depósito en un punto de tiempo temprano. Esta robustez no óptima induce una variabilidad importante entre cada réplica debido a una fragmentación de depósito no deseada y temprana. De hecho, F290 y F291 (no de acuerdo con la invención) muestran valores de desviación estándar de 5,7 y 9,7 respectivamente, diez días después de la formación del depósito.

El aumento del contenido total de polímero tiene un impacto en la modulación de la liberación. F292 (no de acuerdo con la invención) muestra un perfil de liberación modulada en comparación con F289 (no de acuerdo con la invención). Sin embargo, el aumento del contenido total de polímero tiene un impacto en la inyectabilidad de la formulación como se indica en la Tabla 7. En consecuencia, F289 y F292 tienen valores de inyectabilidad de 4,8 N y 14,5 N respectivamente.

A pesar de la modulación obtenida con F291 (no de acuerdo con la invención) y F292 (no de acuerdo con la invención), la reformulación tuvo un impacto negativo en los parámetros físicos del depósito y la formulación, respectivamente. Por lo tanto, estos datos implican que la adición de un copolímero de bloque biodegradable adicional, como en F290, es una forma eficiente de proporcionar una modulación predecible.

La Figura 3 es una gráfica que muestra el porcentaje total de liberación acumulada in vitro de bupivacaína a lo largo del tiempo de cuatro formulaciones diferentes. La formulación F289 (no de acuerdo con la invención) (○) tiene una proporción en peso de la suma de tribloque a dibloque de 1 que contiene 20,00 % de copolímero tribloque P1R4 y 20,00 % de copolímero dibloque dP1R4 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO. La formulación F290 (△) tiene una proporción en peso de la suma de tribloque a dibloque de 1 que contiene 20,00 % de copolímero tribloque P1R4, 10,00 % de copolímero dibloque dP1R4 y 10,00 % de copolímero dibloque dP0.35R8.5 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO. La formulación F293 (no de acuerdo con la invención) (⊗) tiene una proporción en peso de la suma de tribloque a dibloque de 1 que contiene 20,00 % de copolímero tribloque P1R4 y 20,00 % de copolímero dibloque dP1R4 con 4,00 % de ingrediente activo (API) y 56,00 % de DMSO. La formulación F294 (no de acuerdo con la invención) (X) tiene una relación en peso de la suma de tribloque a dibloque de 1 que contiene 20,00 % de copolímero tribloque P1R4 y 20,00 % de copolímero dibloque dP1R4 con 6,00 % de ingrediente activo (API) y 54,00 % de DMSO. Las formulaciones específicas de copolímeros de bloques se exponen en la Tabla 2 a continuación. El aumento de la carga total de API tiene un impacto en la modulación de la liberación. F293 (no de acuerdo con la invención) y F294 (no de acuerdo con la invención) que contienen 4,00 % y 6,00 % de API respectivamente muestran diferentes perfiles de liberación en comparación con F289 (no de acuerdo con la invención) y F290. La cinética de liberación disminuye con el aumento de la cantidad de API en la formulación. Sin embargo, los perfiles obtenidos muestran tendencias de liberación indeseables similares con un estallido inicial alto. Además, esta no es una estrategia válida ya que la inyectabilidad también aumenta con el contenido de API como se muestra en la Tabla 7.

La Figura 4 es una gráfica que muestra el porcentaje total de liberación acumulada in vitro de bupivacaína a lo largo del tiempo de cuatro formulaciones diferentes. La formulación F45 (○) tiene una proporción en peso de la suma de tribloque a dibloque de 5 que contiene 41,70 % de copolímero tribloque P1R4, 4,15 % de copolímero dibloque dP2R0.5 y 4,15 % de copolímero dibloque dP0.35R8.5 con 1,00 % de ingrediente activo (API) y 49,00 % de DMSO. La formulación F46 (●) tiene una proporción en peso de la suma de tribloque a dibloque de 0,05 que contiene 2,50 % de copolímero tribloque P1R4, 23,75 % de copolímero dibloque dP2R0.5 y 23,75 % de copolímero dibloque dP0.35R8.5 con 1,00 % de ingrediente activo (API) y 49,00 % de DMSO. La formulación F49 (□) tiene una proporción en peso de la suma de tribloque a dibloque de 0,05 que contiene 3,00 % de copolímero tribloque P1R4, 28,50 % de copolímero dibloque dP2R0.5 y 28,50 % de copolímero dibloque dP0.35R8.5 con 1,00 % de ingrediente activo (API) y 39,00 % de DMSO. La formulación F64 (\*) tiene una proporción en peso de la suma de tribloque a dibloque de 0,05 que contiene 3,00 % de copolímero tribloque P1R4, 28,50 % de copolímero dibloque dP0.35R5 y 28,50 % de copolímero dibloque dP0.35R8.5 con 1,00 % de ingrediente activo (API) y 39,00 % de DMSO. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 3 a continuación.

La proporción de peso de la suma de tribloque a dibloque tiene un impacto en la modulación de liberación. De hecho, las curvas F45 y F46 muestran dos perfiles de liberación distintos y modulados.

La sustitución de un copolímero de bloques en la composición de la formulación tiene un impacto significativo en la modulación de la liberación. De hecho, las curvas F49 y F64 muestran dos perfiles de liberación distintos y modulados.

5 Por lo tanto, los resultados indican que la adición de un copolímero de bloque biodegradable adicional es una forma eficiente de modular la cinética de liberación.

10 La Figura 5 es una gráfica que muestra el porcentaje total de liberación acumulada in vitro de ivermectina a lo largo del tiempo de seis formulaciones diferentes. La formulación F105 (○) tiene una proporción en peso de la suma de tribloque a dibloque de 0,67 que contiene 20,00 % de copolímero tribloque P2R3.5 y 30,00 % de copolímero dibloque dP0.35R8.5 con 1,00 % de ingrediente activo (API) y 49,00 % de DMSO. La formulación F119 (⊗) tiene una proporción en peso de la suma de tribloque a dibloque de 0,67 que contiene 10,00 % de copolímero tribloque P12R0.7, 10,00 % de copolímero tribloque P0.19R18 y 30,00 % de copolímero dibloque dP0.35R8.5 con 1,00 % de ingrediente activo (API) y 49,00 % de DMSO. La formulación F124 (△) tiene una proporción en peso de la suma de tribloque a dibloque de 0,5 que contiene 4,20 % de copolímero tribloque P1R4, 4,20 % de copolímero tribloque P1R6, 5,50 % de copolímero dibloque dP0.35R5 5,50 % de copolímero dibloque dP2R3 y 5,50 % de copolímero dibloque dP0.35R8.5 con 1,00 % de ingrediente activo (API) y 74,10 % de DMSO. La formulación F126 (V) tiene una proporción en peso de la suma de tribloque a dibloque de 0,5 que contiene 2,80 % de copolímero tribloque P1R4, 2,80 % de copolímero tribloque P1R6, 2,80 % de copolímero tribloque P2R3.5 5,50 % de copolímero dibloque dP0.35R5 5,50 % de copolímero dibloque dP2R3 y 5,50 % de copolímero dibloque dP0.35R8.5 con 1,00 % de ingrediente activo (API) y 74,10 % de DMSO. La formulación F115 (□) tiene una proporción en peso de la suma de tribloque a dibloque de 0,5 que contiene 8,30 % de copolímero tribloque P2R3.5, 8,30 % de copolímero dibloque dP0.16R1 y 8,30 % de copolímero dibloque dP2R10 con 1,00 % de ingrediente activo (API) y 74,10 % de DMSO. La formulación F110 ( ) tiene una proporción en peso de la suma de tribloque a dibloque de 0,5 que contiene 8,30 % de copolímero tribloque P2R3.5 y 16,70 % de copolímero dibloque dP2R3 con 1,00 % de ingrediente activo (API) y 74,10 % de DMSO. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 4 a continuación.

35 La sustitución del tribloque P2R3.5 de 12700 g/mol de peso molecular por la misma cantidad de una mezcla de dos copolímeros tribloque, P12R0.7 y P0.19R18 que tienen respectivamente 25700 g/mol y 5800 g/mol de peso molecular tiene un impacto en la cinética de liberación. Aquí el peso molecular de la suma del tribloque de F119 está aproximadamente en el mismo rango que el de F115 (15800 g/mol frente a 12700 g/mol).

40 De manera similar, la sustitución del dP2R3 de 11800 g/mol de peso molecular por la misma cantidad de una mezcla de dos copolímeros dibloque, dP2R10 y dP0.16R1 que tienen respectivamente 34700 g/mol y 420 g/mol de peso molecular impacta en la cinética de liberación. De hecho, las curvas F110 y F115 muestran dos perfiles de liberación distintos y modulados.

45 La adición de un copolímero tribloque biodegradable adicional induce una modulación del perfil cinético de liberación. De hecho, la curva F126 muestra una liberación más lenta en comparación con la curva F124.

Por lo tanto, los datos muestran que la sustitución de un copolímero de bloques por otros dos de un peso molecular total aproximadamente equivalente es una forma eficiente de modular la cinética de liberación.

50 La Figura 6 es una gráfica que muestra el porcentaje total de liberación acumulada in vitro de acetato de octreotida a lo largo del tiempo a partir de tres formulaciones diferentes. La formulación F163 (○) tiene una proporción en peso de la suma de tribloque a dibloque de 1 que contiene 10,00 % de copolímero tribloque P1R4, 10,00 % de copolímero tribloque P1R6, 10,00 % de copolímero dibloque dP1R4 y 10,00 % de copolímero dibloque dP0.35R8.5 con 4,00 % de ingrediente activo (API) y 56,00 % de DMSO. La formulación F165 (□) tiene una proporción en peso de la suma de tribloque a dibloque de 1 que contiene 20,00 % de copolímero tribloque P1R6, 20,00 % de copolímero dibloque dP0.35R8.5 con 4,00 % de ingrediente activo (API) y 56,00 % de DMSO. La formulación F166 (no de acuerdo con la invención) (△) tiene una proporción en peso de la suma de tribloque a dibloque de 1 que contiene 20,00 % de copolímero tribloque P1R4, 20,00 % de copolímero dibloque dP1R4 con 4,00 % de ingrediente activo (API) y 56,00 % de DMSO. Las formulaciones de copolímero de bloques específicas se exponen en la Tabla 5 a continuación. F163 muestra que la combinación de los dos tribloques y los dos dibloques de F165 y F166 produce una cinética de liberación intermedia, lo que significa que la modulación observada basada en la composición de cuatro copolímeros de bloques parece surgir de la contribución de F165 y F166.

65 La Figura 7 muestra la liberación acumulativa in vitro de meloxicam a lo largo del tiempo a partir de dos



formulaciones diferentes. La formulación F197 (no de acuerdo con la invención) (□) tiene una proporción en peso de la suma de tribloque a dibloque de 5 que contiene 50,00 % de copolímero tribloque P0.19R2 y 10,00 % de copolímero dibloque dP0.35R8.5 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 38,00 % de DMSO. La formulación F199 (V) tiene una proporción en peso de la suma de tribloque a dibloque de 5 que contiene 25,00 % de copolímero tribloque P0.19R2, 25,00 % de copolímero tribloque P2R3.5 y 10,00 % de copolímero dibloque dP0.35R8.5 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 38,00 % de DMSO. La formulación F365 (no de acuerdo con la invención) tiene una proporción en peso de la suma de tribloque a dibloque de 5 que contiene 50,00 % de copolímero tribloque P2R3.5 y 10,00 % de copolímero dibloque dP0.35R8.5 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 38,00 % de DMSO. F365 no ha sido probado in vitro ya que presentaba una inyectabilidad muy alta (53,6 N) dificultando su manipulación. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 6 a continuación. La cinética de liberación de F199 se modula en comparación con la de F197. La sustitución del 25,00 % de P0.19R2 inicialmente presente al 50,00 % en F197 por la misma cantidad de P2R3.5 induce una fuerte modulación de la cinética de liberación. De hecho, la adición de copolímero tribloque P2R3.5 como un copolímero de bloque biodegradable adicional en F199 conduce a un aumento de la duración total de la liberación. Además, la ráfaga inicial disminuye significativamente y no hay reaceleración de la cinética después de 100 días de liberación en el perfil de liberación F199.

La Figura 8 es una representación de los datos de inyectabilidad medidos de F197 (no de acuerdo con la invención), F199 y F365 (no de acuerdo con la invención). Los datos muestran que la sustitución completa de P0.19R2 por P2R3.5 en F365 afecta drásticamente la inyectabilidad de la formulación inicial de F197, lo que lleva a una formulación difícilmente inyectable, mientras que la sustitución parcial de P0.19R2 por P2R3.5 en F199 produce un aumento aceptable de la inyectabilidad. De hecho, F365 tiene una inyectabilidad mucho mayor en comparación con F197. La Tabla 8 presenta los valores de inyectabilidad de estas formulaciones. Estos resultados confirman que la adición de un copolímero de bloque biodegradable adicional es una forma eficiente de modular la cinética de liberación sin cambiar significativamente los parámetros físicos de la formulación, como la inyectabilidad. Estos resultados también demuestran que la modulación de la cinética de liberación puede ser un gran desafío cuando se trata de solo dos copolímeros de bloque a alta carga. Por lo tanto, la adición de al menos un copolímero de bloques a la formulación puede ser una herramienta de formulación útil para lograr esta modulación de una manera eficiente.

#### Descripción detallada de la invención

Tal como se usa en la presente, el término "biodegradable" significa que los poliésteres se someten a hidrólisis para formar sus oligómeros o monómeros constituyentes in vivo, por ejemplo, el PLA se somete a hidrólisis para formar ácido láctico.

El término "administración parenteral" abarca intramuscular, intraperitoneal, intraabdominal, subcutánea, intravenosa e intraarterial. También abarca la administración intradérmica, intracavernosa, intravítrea, intracerebral, intratecal, epidural e intraósea.

El término "animales" abarca a todos los miembros del Reino Animalia. El animal puede ser un animal humano o no humano.

Tal como se usa en la presente, el término "planta" abarca todos los miembros del Reino Vegetal.

"Ingrediente activo" significa un fármaco o medicamento para tratar o prevenir diversas enfermedades médicas. Para los fines de la presente solicitud, el término "principio activo" tiene el mismo significado que "ingrediente activo". Por lo tanto, los términos ingrediente activo, principio activo, fármaco o medicamento se usan indistintamente. También se utiliza el término Ingrediente Farmacéutico Activo, o "API". El término fármaco o ingrediente activo, tal como se usa en la presente, incluye, de modo no limitativo, sustancias fisiológica o farmacológicamente activas que actúan local o sistémicamente en el cuerpo de un animal o planta. Al menos un ingrediente activo está presente en la composición de fármaco biodegradable de la invención.

Tal como se usa en la presente, "enfermedad" significa cualquier trastorno en un ser humano, animal o planta causado por infección, dieta o por un funcionamiento defectuoso de un proceso.

El término "implante" significa cualquier objeto sólido, que se forma fuera del cuerpo y se coloca en el cuerpo mediante un procedimiento quirúrgico. Los implantes se pueden colocar de forma permanente o se pueden retirar, si es necesario y dependiendo de las circunstancias. Estos procedimientos incluyen, entre otros, hacer un pequeño corte en el cuerpo de un animal e insertar un sólido o un trócar. Un trócar es un dispositivo médico que se compone de un obturador (que puede ser una punta afilada o no afilada de metal o plástico), una cánula y un sello. El trócar funciona como portal para la posterior colocación del implante en el cuerpo del animal.

El término "inyección de depósito" es una inyección de una composición farmacéutica fluida, generalmente

subcutánea, intradérmica o intramuscular que deposita un fármaco en una masa localizada, tal como una masa sólida, llamada "depósito". Los depósitos, tal como se definen en la presente, se forman in situ tras la inyección. Por lo tanto, las formulaciones se pueden preparar como líquidos o micropartículas y se pueden inyectar en el cuerpo.

5 Existen varios métodos de inyección o infusión utilizados en humanos, incluidos los intradérmicos, subcutáneos, intramusculares, intravenosos, intraóseos, intraperitoneales, intratecales, epidurales, intracardiacos, intraarticulares, intracavernosos e intravítreos.

10 El término "formulación espacial" abarca cualquier formulación que se puede aplicar sobre o en el cuerpo animal o vegetal y no necesariamente tiene que ser administrada a través de una jeringa.

Tal como se usa en la presente, "unidades de repetición" son las unidades recurrentes fundamentales de un polímero.

15 Por "polietilenglicol protegido terminalmente" (cPEG) se hace referencia a PEG en los que se hace reaccionar un grupo hidroxilo terminal e incluye PEG protegido con alcoxi, PEG protegido con éster de PEG protegido con uretano y compuestos similares. El grupo de protección es un grupo químico que no contiene una función química susceptible de reaccionar con ésteres cíclicos como lactida, glicolactida, caprolactona y similares u otros ésteres y mezclas de los mismos. La reacción de un polímero de PEG protegido terminalmente con lactida genera un copolímero dibloque de cPEG-PLA.

20 Como se usa en la presente "polietilenglicol", como PEG abreviado en toda la solicitud, a veces se denomina poli(óxido de etileno) o poli(oxietileno) y los términos se usan indistintamente en la presente invención.

25 La abreviatura de "PLA" se refiere a poli(ácido láctico).

La abreviatura de "PLGA" se refiere a poli(ácido láctico-co-glicólico).

30 La abreviatura de "PCLA" se refiere a *poli* ( $\epsilon$ -caprolactona-co-láctido).

La abreviatura "PE" se refiere a poliéster.

35 La abreviatura "T" o "TB" se refiere a uno o más copolímeros tribloque, mientras que la abreviatura "D" o "DB" se refiere a uno o más copolímeros dibloque.

El término "dibloque", tal como se usa en la presente, se refiere, por ejemplo, a un copolímero de PEG-poliéster protegido terminalmente. "mPEG" se refiere a metoxi polietilenglicol.

40 El término "tribloque" se refiere, por ejemplo, a un copolímero de poliéster-PEG-poliéster.

La proporción molar R se refiere al número de unidades de poliéster (PE) a un número de unidades de óxido de etileno (EO) que está presente en la composición biodegradable de administración de fármacos. Por ejemplo, la cantidad de unidades de poliéster puede referirse a la cantidad de unidades de lactoílo (LA) o la cantidad de unidades de glicólido (G) o la cantidad de unidades de caprolactona (CL) o mezclas de estas.

45 Esta proporción molar R se determina experimentalmente mediante RMN. La proporción molar R del copolímero tribloque puede variar de 0,5 a 22,3, opcionalmente de 0,5 a 10, opcionalmente de 0,5 a 3,5. En otro aspecto, la proporción molar R en el tribloque puede variar de 0,5 a 2,5 en la composición de administración de fármaco biodegradable descrita en la presente.

La proporción molar R en el dibloque puede variar de 0,8 a 15, opcionalmente de 1 a 10, opcionalmente de 2 a 6, opcionalmente de 3 a 5 en la composición de administración de fármaco biodegradable.

55 El grado de polimerización o DP es el número de unidades repetidas en una cadena polimérica promedio en el tiempo t en una reacción de polimerización. Por ejemplo, el grado de polimerización para PEG para el tribloque está entre 3 y 300 y para el dibloque el grado de polimerización de PEG está entre 2 y 250. Para PLA, el grado de polimerización para el tribloque está entre 1 y 3,000 y tiene el mismo valor de entre 1 y 3,000 para el dibloque.

60 Tal como se usa en la presente, "al menos tres" copolímeros de bloque pueden significar una mezcla de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 copolímeros de bloque diferentes en la composición biodegradable de administración de fármacos. En una realización de la invención, se puede formular cualquier combinación de 3 a 10 copolímeros tribloque y dibloque, siempre que al menos un copolímero tribloque y al menos un copolímero dibloque estén presentes en la mezcla. Otros ejemplos incluyen 3 a 5 o 4 a 8 o 4 a 6, 3 a 7, 4 a 9 y mezclas similares de copolímeros tribloque y dibloque que se pueden usar en las composiciones de fármacos biodegradables como se describe en la presente.

65

"Modular la cinética de la liberación del al menos un ingrediente activo" significa regular la velocidad de liberación del al menos un ingrediente activo desde el depósito después de que se administra *in vivo*. A este respecto, la cinética puede ser cinética de primer orden o cinética de orden pseudocero dependiendo de las formulaciones fabricadas.

"Modulación de liberación", como se usa en la presente, se define como la variación de la al menos una cantidad de ingrediente activo descargada a lo largo del tiempo desde el depósito. Esta variación requerida puede ser un aumento o una disminución de la liberación de una cinética inicial, inmediata o sostenida a largo plazo durante el período de tiempo. La modificación del perfil de liberación puede afectar a varios períodos; en las primeras horas de la liberación, por ejemplo, inducir un aumento o una disminución de la "ráfaga" inicial, o en períodos más avanzados para evitar una reaceleración o una disminución pronunciada de la liberación o durante la duración de la liberación. La modulación de la formulación es un proceso en el que se pueden obtener perfiles de liberación particulares y una duración de liberación total optimizada para una determinada aplicación terapéutica.

Tal como se usa en la presente, "cinética de primer orden" significa que el proceso de liberación del fármaco es directamente proporcional a la concentración de fármaco involucrada en el proceso.

"Cinética de orden pseudocero", como se usa en la presente, significa que el proceso de liberación del fármaco tiene lugar a una tasa constante.

El término "parámetros físicos", tal como se usa en la presente, pretende hacer referencia a las propiedades físicas de la composición que son importantes para la utilización clínica de las formulaciones. Entre ellos, la viscosidad, más específicamente la viscosidad dinámica de la formulación, el hinchamiento y la robustez del depósito después de la inyección de la formulación son parámetros importantes que deben controlarse durante la optimización de las formulaciones. Un parámetro físico clave de las formulaciones es su inyectabilidad, es decir, su idoneidad para la administración por inyección.

Un depósito tiene una "falta de robustez" si sufre una fragmentación temprana en una pluralidad de piezas. Esta fragmentación puede conducir a un cambio inesperado e incontrolado de la liberación, como estallido y variabilidad. Esta fragmentación se puede determinar en el depósito visualmente *in vitro*. La falta de robustez debido a la fragmentación física temprana del depósito se distingue de la degradación normal de los polímeros en el depósito, por ejemplo, la hidrólisis de los polímeros, que es un mecanismo clave para permitir la liberación del ingrediente activo, junto con la difusión del ingrediente activo a través de los poros de la matriz polimérica. Preferentemente, la hidrólisis completa de los polímeros que forman el depósito no se produce hasta que todo, o sustancialmente todo, por ejemplo, el 90 % en peso o el 99 % en peso del ingrediente activo se ha liberado del depósito.

Tal como se usa en la presente, "hinchazón" es un aumento en el volumen del depósito formado relacionado con la absorción de agua. El volumen del depósito inicial se puede aumentar de 3 veces a 5 veces o de 1,1 veces a 3 veces cuando se inyecta en el cuerpo de un animal. Esta hinchazón se determina visualmente *in vitro*.

La "inyectabilidad" de una formulación, como se usa en la presente, se define por la fuerza necesaria en Newtons (N) para inyectar una formulación usando parámetros predeterminados. Estos parámetros incluyen: velocidad de inyección, volumen de inyección, duración de la inyección, tipo de jeringa o tipo de agua y similares. Estos parámetros pueden variar en función del al menos un ingrediente farmacéuticamente activo utilizado, o el método de administración deseado, tal como subcutáneo, intraocular, intraarticular y similares. Se ajustarán en función del al menos un ingrediente farmacéuticamente activo presente dentro de las formulaciones, para poder observar las diferencias y fluctuaciones entre las formulaciones. La inyectabilidad debe mantenerse baja para que un profesional sanitario cualificado pueda administrar fácilmente la formulación en un plazo aceptable. Un valor ideal de inyectabilidad puede ser de 0,1 N a 10 N con el método de medición que se describe a continuación. Un valor de inyectabilidad aceptable puede ser de 10 N a 20 N. Una inyectabilidad no óptima puede ser de 20 N a 30 N. Las formulaciones son apenas inyectables de 30 a 40 N y no inyectables por encima de 40 N. La inyectabilidad se puede medir usando un texturómetro, preferiblemente un texturómetro Lloyd Instruments FT plus, usando las siguientes condiciones analíticas: Se inyectan 500 µL de formulación a través de una jeringa de 1 mL, una aguja Terumo de 23G de 1" con un caudal de 1 mL/min.

"Viscosidad", por definición y como se usa en la presente, es una medida de la resistencia de un fluido al flujo y la deformación gradual por esfuerzo cortante o resistencia a la tracción. Describe la fricción interna de un fluido en movimiento. Para los líquidos, corresponde al concepto informal de "espesor"; por "viscosidad dinámica" se entiende una medida de la resistencia al flujo de un fluido bajo una fuerza aplicada. La velocidad dinámica puede variar de 1 mPa.s a 3000 mPa.s o de 5 mPa.s a 2500 mPa.s o de 10 mPa.s a 2000 mPa.s o de 20 mPa.s a 1000 mPa.s. La viscosidad dinámica se determina utilizando un reómetro Anton Paar equipado con un sistema de medición de placa cónica. Típicamente, se colocan 250 µL de la formulación estudiada en la placa de medición. La temperatura se controla a +25 °C. El sistema de medición utilizado es una placa de cono con un diámetro de 25 mm y un ángulo de cono de 2 grados (CP25-2/S). El rango de trabajo es de 10 a 1000 s<sup>-1</sup>. Después de agitarse durante 10 segundos, las formulaciones se colocan en el centro de la placa de medición termorregulada usando una espátula. El sistema de medición se baja y queda un espacio de 0,051 mm entre el sistema de medición y la

placa de medición. Se determinan once puntos de medición de viscosidad en el rango de tasa de cizallamiento de 10 a 1000 s<sup>-1</sup>. Los valores dados son los obtenidos a 100 s<sup>-1</sup>.

La presente invención se refiere a la modulación de la cinética de liberación de al menos un ingrediente activo de una composición farmacéutica biodegradable tribloque /dibloque sin afectar negativamente las características críticas de la formulación, tales como los parámetros físicos. La adición de al menos un copolímero de bloque biodegradable adicional a la mezcla inicial de TB/DB permite ajustar la cinética de liberación sin afectar la inyectabilidad, que si no, puede resultar en la prevención de que las composiciones sean inyectables a través de dispositivos estándar. La combinación de al menos tres copolímeros de bloque amplifica sustancialmente el rango de liberación alcanzable del al menos un ingrediente activo y lo hace de una manera moduladora más eficiente.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a una composición de fármaco biodegradable que comprende una mezcla de al menos tres copolímeros tomados entre copolímeros tribloque y copolímeros dibloque. El copolímero tribloque biodegradable tiene la fórmula: A<sub>v</sub>-B<sub>w</sub>-A<sub>x</sub>, en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol y v y x son el número de unidades de repetición que varían de 1 a 3000 y w es el número de unidades de repetición que varían de 3 a 300 y v=x o v≠x. El grado de polimerización para DP-PEG se calcula dividiendo el peso molecular de PEG por el peso molecular unitario de EO (44 g/mol). v + x es igual al grado de polimerización (número de unidades de repetición) para PLA. DP-PLA se calcula multiplicando DP-PEG por la proporción R.

Sin embargo, el número de unidades de repetición de v, w y x en la composición tribloque puede variar debido al tiempo objetivo de liberación del ingrediente activo y el tipo de ingrediente activo en sí. Por lo tanto, el número de unidades de repetición en el tribloque de v, w y x puede variar de 1 a 3,300 o de 60 a 2,800 o de 300 a 1,700 o de 500 a 1,250 y v=x o v≠x. Por ejemplo, w puede ser 273, mientras que v + x puede ser 682 o w puede ser 136 y v + x puede ser 273 o w puede ser 45,5 y v + x puede ser 546 o w puede ser 273 y v + x puede ser 136.

El peso molecular del PEG en el tribloque puede variar de 180 g/mol a 12,000 g/mol.

El poliéster en el tribloque puede ser ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL), adipato de polietileno (PEA), ácido poliglicólico (PGA), polihidroxialcanoato (PHA) y mezclas de los mismos. En una realización, el poliéster que se usa es ácido poliláctico. En otra realización, el poliéster es poli(ácido láctico-co-glicólico).

Los copolímeros tribloque biodegradables se combinan luego con los copolímeros dibloque biodegradables que tienen la fórmula: C<sub>y</sub>-A<sub>z</sub>, en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol protegido terminalmente e y z son el número de unidades de repetición con y que varía de 1 a 3,000 y z que varía de 1 a 300. Esta combinación tiene una proporción en peso de la suma de copolímero tribloque a copolímero dibloque que varía de 1:19 a 5:1.

Los ejemplos de polietilenglicoles protegidos en los extremos incluyen PEG protegidos con alcoxi tales como metoxiPEG o etoxiPEG, PEG protegidos con uretano, PEG protegidos con éster, PEG protegidos con amina y PEG protegidos con amida. Esta lista de PEG con extremos protegidos no es exhaustiva y un experto en la técnica reconocería PEG con extremos protegidos adicionales, que no se enumeran.

Además, el número de unidades de repetición (grado de polimerización (DP)) de y y z en la composición de dibloques también puede variar. Por lo tanto, y puede, por ejemplo, variar de 8 a 500 o de 150 a 850 o de 200 a 500 o de 30 a 1200 y z puede variar de 32 a 123 o de 7 a 250. Por ejemplo, y ser 32. El grado de polimerización para DP-PEG se calcula dividiendo el peso molecular de PEG del PEG protegido por el peso molecular unitario de EO (44 Da). El DP-PLA se calcula multiplicando DP-PEG por la proporción R.

El poliéster en el dibloque puede ser ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL), adipato de polietileno (PEA), ácido poliglicólico (PGA) o polihidroxialcanoato

(PHA) y mezclas de los mismos. En una realización, el poliéster que se usa es ácido poliláctico. En otra realización, el poliéster es poli(ácido láctico-co-glicólico).

Las realizaciones preferidas de la invención comprenden cualquiera de las siguientes combinaciones de polímeros:

1) (a) un copolímero tribloque biodegradable que tiene la fórmula:



en donde v y x son el número de unidades de repetición que varían de 1 a 3,000 y w es el número de unidades de repetición que varían de 3 a 300 y v=x o v≠x; y

(b) 2, 3 o 4 copolímeros dibloque biodegradables diferentes, cada uno con la fórmula:



en donde y y z son el número de unidades de repetición con y que varía de 2 a 250 y z que varía de 1 a 3,000;

y en donde la proporción en peso entre (a) y (b) es 1:19 a 5:1.

2)

(a) dos copolímeros tribloque biodegradables diferentes, cada uno con la fórmula:



en donde v y x son el número de unidades de repetición que varían de 1 a 3,000 y w es el número de unidades de repetición que varían de 3 a 300 y  $v=x$  o  $v \neq x$ ; y

(b) 1, 2, 3 o 4 copolímeros dibloque biodegradables diferentes, cada uno con la fórmula:



en donde y y z son el número de unidades de repetición con y que varía de 2 a 250 y z que varía de 1 a 3,000;

y en donde la proporción en peso entre (a) y (b) es 1:19 a 5:1.

Los al menos tres copolímeros de bloque se combinan disolviéndolos juntos a temperatura ambiente en un disolvente farmacéuticamente aceptable. Se combinan de modo que estos al menos tres copolímeros de bloque estén en una concentración final de 2 % a 60 % (% p/p) de la composición total u opcionalmente 10 % a 50 %, opcionalmente 20 % a 40 %, opcionalmente 20 % a 35 %, opcionalmente 30 % a 50 % de la composición total. En un aspecto, el disolvente farmacéuticamente aceptable es un disolvente orgánico. Este disolvente orgánico puede retenerse en la composición o evaporarse antes de la administración.

Una "pequeña cantidad", como se usa en la presente, se define como una cantidad de copolímero menor que la cantidad combinada de los otros dos copolímeros de bloque en la composición de fármaco biodegradable. Esta pequeña cantidad del al menos un copolímero de bloque biodegradable adicional no es una adición al contenido total de polímero, sino que se agrega como una adición de un copolímero de bloque sustituto de la composición clásica de copolímero de dos bloques existente. Esta adición de al menos un copolímero de bloques biodegradable adicional a la composición de la formulación, sin cambiar ni la cantidad total de copolímeros de bloques dentro de la formulación ni la relación TB/DB, es una forma apropiada de modificar el perfil de liberación sin afectar los parámetros físicos relevantes. Por ejemplo, el al menos un copolímero de bloque biodegradable adicional puede ser menos del 25 % del contenido total de copolímero de bloque o puede ser, por ejemplo, menos del 5 %. En otra realización, una 'pequeña cantidad' puede variar de 1 % a 25 % del contenido total de copolímero de bloques o 2,5 % a 15 % del contenido total de copolímero de bloques o 3,5 % a 12 % del contenido total de copolímero de bloques.

La presente invención se refiere a la modulación de la cinética de liberación de al menos un ingrediente activo de una composición farmacéutica biodegradable tribloque / dibloque sin afectar negativamente las características críticas de la formulación, incluidos parámetros físicos como la robustez del depósito o la inyectabilidad o viscosidad de la formulación. La presencia de un copolímero de bloque biodegradable adicional a la mezcla inicial de TB / DB permite ajustar la cinética de liberación sin afectar la inyectabilidad, que de lo contrario, puede evitar que las composiciones sean inyectables a través de dispositivos estándar.

En una realización preferida, la combinación de al menos tres copolímeros de bloque amplifica sustancialmente el intervalo de liberación alcanzable del al menos un ingrediente activo y lo hace de una manera de modulación más eficiente.

Esta formulación permite la modulación del perfil de liberación del al menos un ingrediente activo que induce un aumento o una disminución de la cinética de liberación a lo largo del tiempo sin afectar significativamente los parámetros físicos de la formulación inicial. El contenido total de polímero, así como el total de al menos un contenido de ingrediente activo de la formulación, aún no ha cambiado y le da a la formulación los mismos parámetros relevantes, como la inyectabilidad o la robustez del depósito. El objetivo de este enfoque es modificar la cinética de liberación manteniendo los beneficios proporcionados por el copolímero tribloque y dibloque PEG-PLA inicial (inyectabilidad, robustez del depósito, etc.)

La modulación de liberación al mantener una formulación de copolímeros de dos bloques difiere de la adición de al menos un copolímero de bloque adicional, ya que los parámetros físicos pueden diferir significativamente de la formulación de copolímero de dos bloques. En este sentido, puede haber un impacto en los parámetros físicos.

Las mezclas de al menos tres copolímeros tribloque y copolímeros dibloque pueden contener cualquier poliéster tal como ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL), adipato de polietileno (PEA), ácido poliglicólico (PGA), polihidroxialcanoato (PHA) y mezclas de los mismos. Por lo tanto, el tribloque puede contener, por ejemplo, PCL-PEG-PCL o PEA-PEG-PEA o PGA-PEG-PGA o PHA-PEG-PHA o PLA-PEG-PLA o PLA-PEG-PCL, PCL<sub>y</sub>-PEG<sub>w</sub>-PCL<sub>x</sub> o PHA-PEG-PEA. El dibloque puede contener, por ejemplo, PEG-PLA protegido en los extremos o PEG-PCL protegido en los extremos o PEG-PEA protegido en los extremos o PEG-PGA protegido en los extremos o PEG-PLGA protegido en los extremos o PEG-PHA protegido en los extremos o PEG-PCLA protegido en los extremos.

Por lo tanto, en realizaciones particulares, la composición biodegradable de administración de fármacos que comprende las mezclas de al menos tres copolímeros tribloque y copolímeros dibloque puede comprender un copolímero tribloque de PLA-PEG-PLA y un copolímero dibloque de mPEG-PLGA mezclado con un copolímero tribloque de PCL-PEG-PCL y un copolímero dibloque de mPEG-PLA. Otro ejemplo es un tribloque de copolímero PEA-PEG-PEA y un copolímero dibloque de mPEG-PEA mezclado con un copolímero tribloque de PLA-PEG-PLA y un copolímero dibloque de m-PEG-PLGA. Otro ejemplo más es un copolímero tribloque de PLA-PEG-PCL y copolímero dibloque que tiene PEG-PCL protegido terminalmente y un copolímero tribloque de PLA-PEG-PLA o un copolímero tribloque de PLA-PEG-PLA y un copolímero dibloque de PEG-PLA protegido terminalmente y un copolímero dibloque de un PEG-PLGA protegido terminalmente o un copolímero tribloque de PCLA-PEG-PCLA y un copolímero dibloque de PEG-PLA protegido terminalmente y un copolímero dibloque de un PEG-PCLA protegido terminalmente.

La proporción en peso de la suma del copolímero tribloque biodegradable y el copolímero dibloque biodegradable en la composición de administración de fármacos biodegradable es de 1:19 a 5:1, opcionalmente de 1:5 a 3:1, opcionalmente de 1:2 a 3:1. Por lo tanto, esta proporción puede ser, por ejemplo, 1:5, 1:10, 1:19, 4:1, 3:1 o 2:1.

La longitud de la cadena de poliéster se define por su proporción molar de poliéster a óxido de etileno, que está entre 0,5 a 22,3, opcionalmente 0,5 a 10, opcionalmente 0,5 a 3,5, opcionalmente 0,5 a 2,5 o para el copolímero tribloque y 0,8 a 15, opcionalmente 0,8 a 13, opcionalmente 1 a 10, opcionalmente 3 a 5, opcionalmente 2 a 6 para el copolímero dibloque. Por lo tanto, por ejemplo, si se usa ácido poliláctico, la longitud de la cadena se define por la proporción molar de ácido láctico/óxido de etileno. De manera similar, si se usa ácido poliglicólico, la longitud de la cadena se define por la proporción molar de ácido poliglicólico/óxido de etileno o la proporción molar de policaprolactona/óxido de etileno o la proporción molar de polihidroxialcanoato/óxido de etileno. Si se utiliza ácido poli(láctico-co-glicólico), la longitud de la cadena se define por la proporción R.

El peso del polietilenglicol protegido terminalmente puede variar de 120 g/mol a 10,000 g/mol o 164 g/mol a 2,000 g/mol o de 100 g/mol a 2 kg/mol o de 200 g/mol a 8,000 g/mol o de 194 g/mol a 7,500 g/mol o de 100 g/mol a 6,500 g/mol o de 164 g/mol a 9,500 g/mol. Puede variar en el rango inferior de 130 a 300 g/mol o en el rango de 125 g/mol a 800 g/mol.

El peso molecular de la cadena de polietilenglicol varía de 180 g/mol a 12 kg/mol en la composición de administración de fármaco biodegradable o puede variar de 400 g/mol a 12 kg/mol o 194 g/mol a 12 kg/mol.

La cantidad total de polímero está en un intervalo de 2 % a 60 % (% p/p), opcionalmente 1 % a 50 % (% p/p), opcionalmente 10 % a 50 %, opcionalmente 20 % a 40 %, opcionalmente 20 % a 35 %, opcionalmente 30 % a 50 % del peso total de la composición. En otra realización, el peso total de los polímeros presentes en la composición de fármaco biodegradable es del 30 % al 50 % (% p/p) o del 10 % al 35 % (% p/p) del peso total de la composición. En aun otra realización, los polímeros están presentes en la composición de fármaco biodegradable en 40 % a 50 % (% p/p) o 20 % a 45 % (% p/p) del peso total de la composición.

Por lo tanto, el copolímero tribloque está presente en una cantidad de 1 % a 50 % (% p/p) o 3 % a 45 % (% p/p) del peso total de la composición. En otro aspecto, el copolímero tribloque está presente en una cantidad de 6 % a 10 % (% p/p) del peso total de la composición. En aun otro aspecto, el copolímero tribloque está presente en una cantidad de 20 % a 40 % (% p/p) del peso total de la composición. En aun otro aspecto, el tribloque está presente en una cantidad de 5 % a 40 % (% p/p) de la composición total.

Asimismo, el copolímero dibloque puede estar presente en la composición de fármaco biodegradable en una cantidad de 1 % a 57 % (% p/p) del peso total de la composición. En otro aspecto, el copolímero dibloque está presente en una cantidad de 2,5 % a 45 % (% p/p) del peso total de la composición. En aun otro aspecto, el copolímero dibloque está presente en una cantidad de 5 % a 40 % (% p/p) del peso total de la composición. En aun otro aspecto, el dibloque está presente en una cantidad de 8 % a 20 % (% p/p) de la composición total.

El tercer copolímero de bloques biodegradable o más puede estar presente en la composición de fármaco biodegradable en una cantidad de al menos 0,5 a 20, opcionalmente 0,2 a 20 (% p/p) de la composición total. En otro ejemplo, puede estar presente en un intervalo de 1 a 10 (% p/p); en otro más, puede estar en el intervalo de 2 a 8 (% p/p) de la composición total. En aun otro aspecto, el al menos un copolímero de bloque biodegradable adicional puede estar presente en una cantidad de 3 a 5 (% p/p) de la composición total.

El al menos un ingrediente farmacéuticamente activo está atrapado en la mezcla de las al menos tres composiciones de administración de fármacos biodegradables tribloque y dibloque. Los fármacos y agentes biológicamente activos representativos que se utilizarán en la invención incluyen, sin limitación, fármacos peptídicos, fármacos proteicos, agentes desensibilizantes, antígenos, vacunas, antígenos de vacunas, antiinfecciosos, antidepresivos, estimulantes, opiáceos, antipsicóticos, antipsicóticos atípicos, medicamentos para el glaucoma, medicamentos contra la ansiedad, antiarrítmicos, antibacterianos, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidepresivos, antiméticos, antifúngicos, antineoplásicos, antivirales, antibióticos, antimicrobianos, antialérgicos, antidiabéticos, agentes antiinflamatorios esteroideos, descongestionantes, miótica, anticolinérgicos, simpaticomiméticos, sedantes, hipnóticos, energizantes psíquicos, tranquilizantes, esteroides androgénicos, estrógenos, agentes progestacionales, agentes humorales, prostaglandinas, analgésicos, corticosteroides, antiespasmódicos, antipalúdicos, antihistamínicos, agentes cardioactivos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes antiparkinsonianos, agentes antihipertensivos, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, agentes nutricionales, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, insecticidas, agentes antihelmínticos o combinaciones de los mismos.

El ingrediente farmacéuticamente activo puede ser risperidona, bupivacaína, ivermectina, octreotida, meloxicam o combinaciones de estos.

Se pueden utilizar combinaciones de fármacos en la composición biodegradable de administración de fármacos de la presente invención. Por ejemplo, si se necesita tratar el lupus eritematoso, los agentes antiinflamatorios no esteroideos y los corticosteroides se pueden administrar juntos en la presente invención.

Los medicamentos veterinarios tales como medicamentos para el tratamiento de gusanos o vacunas para animales también son parte de la presente invención.

Los medicamentos virales para plantas tales como los virus de *Potyviridae*, *Geminiviridae*, el género *Tospovirus* de *Bunyaviridae* y el virus de la línea del plátano también están abarcados por la presente invención. También se pueden usar medicamentos para el virus del mosaico del tabaco, arruga del nabo, enana amarilla de cebada, sandía de mancha anular y virus del mosaico del pepino en la composición biodegradable de administración de fármacos de la invención.

Para los expertos en la técnica, se pueden utilizar otros fármacos o agentes biológicamente activos que se pueden liberar en un entorno acuoso en el sistema de administración descrito. Además, se pueden utilizar diversas formas de los fármacos o agentes biológicamente activos. Estos incluyen, de modo no limitativo, formas tales como moléculas no cargadas, complejos moleculares, sales, éteres, ésteres, amidas, etc., que se activan biológicamente cuando se inyectan en el animal o planta o se usan como una formulación espacial de modo que se pueda aplicar sobre o dentro del cuerpo de un animal o planta o como un implante de varilla.

La cantidad farmacéuticamente eficaz de un ingrediente activo puede variar dependiendo del ingrediente activo, la extensión de la afección médica del animal o la planta y el tiempo requerido para administrar el ingrediente activo. No existe un límite superior crítico en la cantidad de ingrediente activo incorporado en la solución de polímero, excepto el de una viscosidad de solución o dispersión aceptable para inyección a través de una aguja de jeringa y que pueda tratar eficazmente la afección médica sin someter al animal o planta a una sobredosis. El límite inferior del ingrediente activo incorporado en el sistema de administración depende simplemente de la actividad del ingrediente activo y del tiempo necesario para el tratamiento.

Generalmente, el ingrediente farmacéuticamente activo está presente en una cantidad de 0,05 % a 60 % (% p/p) del peso total de la composición. En otra realización, el ingrediente activo está presente en 1 % a 40 % (% p/p) del peso total de la composición. En otra realización, el ingrediente activo está presente en 2 % a 4 % (% p/p) del peso total de la composición. En aun otra realización, el ingrediente activo, que es una molécula pequeña, está presente en una cantidad de 1 % a 20 % (% p/p) del peso total de la composición.

En la composición de administración de fármacos biodegradable de la presente invención, la cantidad farmacéuticamente eficaz puede liberarse gradualmente durante un período prolongado de tiempo. Esta liberación lenta puede ser continua o discontinua, lineal o no lineal y puede variar debido a la composición del copolímero tribloque y el copolímero dibloque.

El ingrediente activo puede liberarse durante una duración de entre 1 día a 1 año o más dependiendo del tipo de tratamiento necesario y la composición de administración de fármaco biodegradable utilizada. En una realización, la composición de administración de fármaco biodegradable puede administrar el ingrediente activo durante al menos 1 día, opcionalmente al menos 3 días, opcionalmente al menos 7 días. En otra realización, la composición de administración de fármaco biodegradable puede administrar el ingrediente activo durante al menos 30 días. En una realización, la composición de administración de fármaco biodegradable puede administrar el ingrediente activo durante al menos 90 días. En aun otra realización, la composición de administración de fármaco biodegradable puede administrar un ingrediente activo durante 1 año o más.

La composición de administración de fármaco biodegradable puede ser un líquido inyectable, preferentemente a temperatura ambiente, y se puede inyectar a través de una jeringa sin fuerza excesiva. Estas composiciones biodegradables de administración de fármacos también se forman *in situ* y son biodegradables y se convierten en depósitos sólidos cuando se inyectan en el animal o planta. También se puede preparar como micropartículas que se pueden inyectar a través de una jeringa.

Alternativamente, la composición de fármaco biodegradable se produce como un sólido, se prepara como partículas pequeñas (que no son inyectables debido a su tamaño) y se prepara como un polvo que se espolvorea en el sitio lesionado. Los implantes sólidos se pueden formular en cualquier forma que yo desee para su aplicación en el cuerpo.

En otro aspecto, la composición de administración de fármacos es un implante de varilla, que se puede implantar debajo de la piel o en otro compartimento en el cuerpo. En otro aspecto, la composición de administración de fármacos se puede preparar y aplicar como una película. En otro aspecto más, la composición de administración de fármacos biodegradable se puede usar como una formulación espacial de modo que se pueda aplicar sobre o dentro del cuerpo de un animal o planta. Se puede aplicar en cualquier parte del cuerpo, incluso en el ojo.

La composición biodegradable de administración de fármacos puede comprender además un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Un portador aceptable puede ser solución salina, solución salina amortiguada y similares. Se puede agregar a la composición biodegradable de administración de fármacos después de su formulación con el fármaco y una mezcla de al menos tres copolímeros tomados entre copolímeros tribloque y copolímeros dibloque.

El adyuvante se puede formular simultáneamente cuando se mezcla el fármaco. En este sentido, los adyuvantes que se pueden usar son alumbre, fosfato de aluminio, fosfato de calcio, MPL™, motivos CpG, toxinas modificadas, saponinas, adyuvantes estimulantes endógenos tales como citocinas, adyuvantes completos e incompletos de Freund, adyuvantes de tipo ISCOM, péptidos de muramilo y similares.

El vehículo puede ser cualquier diluyente, disolvente adicional, carga o aglutinante que pueda alterar la administración del ingrediente activo cuando sea necesario en la composición de administración de fármaco biodegradable. Los ejemplos incluyen pequeñas cantidades de triglicéridos como triacetina o tripropionina. La cantidad que se puede usar en las presentes composiciones de administración de fármacos biodegradables de la presente invención puede variar de 12 % a 20 % (% p/p). En una realización, se puede agregar una triacetina en la formulación al 17 % (% p/p). En otro aspecto, se puede agregar tripropionina (abreviada en la presente como Tripro) al 16 % (% p/p).

En una realización, la composición puede comprender un disolvente orgánico. El disolvente orgánico se puede seleccionar del grupo de: alcohol bencílico, benzoato de bencilo, isosorbida de dimetilo (DMI), sulfóxido de dimetilo (DMSO), acetato de etilo, benzoato de etilo, lactato de etilo, glicerol formal, metil etil cetona, metil isobutil cetona, N-etil-2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidinona (NMP), pirrolidona-2, tetraglicol, triacetina, tributirina, tripropionina (tripro) y mezclas de estos. En una realización, se pueden usar DMSO, NMP, tripro o mezclas de estos como disolventes.

En un ejemplo descrito adicionalmente, también se incluye en la invención un método para preparar la composición biodegradable de administración de fármacos que comprende una mezcla de al menos tres copolímeros de bloque tomados entre copolímeros tribloque y copolímeros dibloque. Este método comprende:

(i) disolver en un disolvente orgánico al menos tres copolímeros tribloque y dibloque que comprenden:

(a) un copolímero tribloque biodegradable que comprende la fórmula:



en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol y v y x son el número de unidades de repetición que varían de 1 a 3000 y w es el número de unidades de repetición que varían de 3 a 300 y  $v=x$  o  $v \neq x$ ; y

(b) un copolímero dibloque biodegradable que comprende la fórmula:



en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol protegido terminalmente y y y z son el número de unidades de repetición y con y que varía de 2 a 250 y z que varía de 1 a 3000 para formar una mezcla polimérica;

en donde la proporción en peso entre (a) y (b) es de 1:19 a 5:1; y



(ii) agregar al menos un ingrediente farmacéuticamente activo a dicha mezcla polimérica.

En este método, se pueden formular combinaciones de al menos tres copolímeros de bloques que comprenden al menos un dibloque y al menos un tribloque, por ejemplo, de 3 a 10 copolímeros de bloques. Por ejemplo, dos copolímeros tribloque se pueden combinar con un dibloque o un copolímero tribloque se puede combinar con dos dibloques. Se pueden combinar cinco copolímeros tribloque con cinco dibloques o se pueden combinar tres copolímeros tribloque con siete copolímeros dibloque. Se pueden combinar cuatro tribloques con tres dibloques y similares.

El poliéster en el tribloque puede ser ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL), adipato de polietileno (PEA), ácido poliglicólico (PGA), polihidroxialcanoato (PHA) y mezclas de los mismos. En una realización, el poliéster que se usa es ácido poliláctico.

El poliéster en el dibloque puede ser ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL), adipato de polietileno (PEA), ácido poliglicólico (PGA) o polihidroxialcanoato (PHA) y mezclas de los mismos. En una realización, el poliéster que se usa es ácido poliláctico. En otra realización, el poliéster es poli(ácido láctico-co-glicólico).

El disolvente orgánico que se puede usar en el método descrito en la presente se puede seleccionar del grupo de: alcohol bencílico, benzoato de bencilo, isosorbida de dimetilo (DMI), sulfóxido de dimetilo (DMSO), acetato de etilo, benzoato de etilo, lactato de etilo, glicerol formal, metiletilcetona, metilisobutilcetona, N-etil-2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidinona(NMP), pirrolidona-2, tetraglicol, triacetina, tributirina, tripropionina (tripro) y mezclas de estos. En una realización, se pueden usar DMSO, NMP, tripro o mezclas de estos como disolventes.

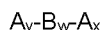
El disolvente orgánico está presente típicamente en una cantidad de 35 % a 75 % (% p/p) de la composición total. En otra realización, el disolvente orgánico utilizado en la preparación de la composición biodegradable para administración de fármacos está presente en una cantidad de 50 % a 60 % (% p/p) de la composición total. En aun otra realización, el disolvente utilizado en la preparación de la composición de administración de fármaco biodegradable está presente en una cantidad de 25 % a 90 % (% p/p) de la composición total. La cantidad de disolvente orgánico en otra realización puede ser 0 % si se evapora.

Este disolvente orgánico puede retenerse en la composición o evaporarse antes de la administración.

Algunos mPEG-OH pueden estar contaminados con una pequeña cantidad de OH-PEG-OH. Siguiendo los métodos de la presente invención y usando el mPEG-OH contaminado, el producto final puede ser mPEG-PLA contaminado con una pequeña cantidad de PLA-PEG-PLA, que está abarcado por la presente invención.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición biodegradable de administración de fármacos para su uso en la modulación de la cinética de liberación de al menos un ingrediente activo, comprendiendo dicho uso administrar una composición biodegradable de administración de fármacos que comprende una mezcla de al menos tres copolímeros de bloque diferentes tomados entre copolímeros tribloque y dibloque que comprenden:

(a) un copolímero tribloque biodegradable que tiene la fórmula:



en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol y v y x son el número de unidades de repetición que varían de 1 a 3000 y w es el número de unidades de repetición que varían de 3 a 300 y  $v=x$  o  $v \neq x$ ;

(b) un copolímero dibloque biodegradable que tiene la fórmula:



en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol protegido terminalmente e y y z son el número de unidades de repetición con y que varía de 2 a 250 y z que varía de 1 a 3,000; en donde la proporción en peso entre (a) y (b) es de 1:19 a 5:1; y

(c) al menos un ingrediente farmacéuticamente activo.

En esta composición para su uso, el tribloque y el dibloque se pueden seleccionar del grupo de un ácido poliláctico, ácido poliglicólico, policaprolactona, poli( $\epsilon$ -caprolactona-coláctido), adipato de polietileno, ácido poli(láctido-co-glicólico), polihidroxialcanoato y mezclas de los mismos y el polietilenglicol protegido en los extremos puede ser metoxi polietilenglicol. En un aspecto, el tribloque es PLA-PEG-PLA y el dibloque es mPEG-PLA, como se describe en la presente, para las composiciones de fármacos biodegradables.

En esta composición para su uso, la cinética de liberación de al menos un ingrediente activo, el peso molecular de la cadena de polietilenglicol puede variar de 180 g/mol a 12 kg/mol o 194 g/mol a 12 kg/mol y el peso molecular de la cadena de polietilenglicol con extremos protegidos varía de 100 g/mol a 4 kg/mol o 164 g/mol a 10 kg/mol.

5 En otra realización de la composición para su uso, el al menos un ingrediente farmacéuticamente activo utilizado en el método está presente en una cantidad de 0,05 % a 60% (% p/p), opcionalmente 0,05 % a 40 %, opcionalmente 0,05 % a 30 %, opcionalmente 0,05 % a 10 %, opcionalmente 0,05 % a 7 %, opcionalmente 0,05 % a 2 % de la composición total.

10 En una realización de la composición para su uso, la composición de administración de fármaco biodegradable es un líquido inyectable y el al menos un ingrediente farmacéuticamente activo está presente en una cantidad de 0,05 % a 60 % (% p/p).

15 En una realización alternativa de la composición para su uso, la composición de administración de fármaco biodegradable es un implante de varilla y el al menos un ingrediente farmacéuticamente activo está presente en una cantidad de 50 % a 80 % (% p/p).

20 En una realización adicional de la composición para su uso, los copolímeros están presentes en una cantidad de 2 % a 60 % (% p/p) de la composición total, opcionalmente 10 % a 50 %, opcionalmente 20 % a 40 %, opcionalmente 20 % a 35 %, opcionalmente 30 % a 50 %.

En una realización de la composición para su uso, el uno o más copolímeros tribloque están presentes en una cantidad de 1 % a 50 % (% p/p), opcionalmente 5 % a 40 % de la composición total.

25 En una realización de la composición para su uso, el uno o más copolímeros dibloque están presentes en una cantidad de 1 % a 57 % (% p/p), 2,5 % a 45 % de la composición total.

30 En una realización adicional de la composición para su uso, la proporción en peso de la suma de los copolímeros tribloque biodegradables de (a) con respecto a la suma de los copolímeros dibloque biodegradables de (b) en dicha composición biodegradable de administración de fármacos es de 1:5 a 3:1.

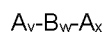
35 Típicamente, la proporción molar de unidad de repetición de poliéster a óxido de etileno en la composición utilizada está entre 0,5 a 22,3, opcionalmente 0,5 a 10, opcionalmente 0,5 a 3,5 en el tribloque y 0,8 a 15, opcionalmente 1 a 10 en el dibloque.

40 En la composición para su uso en la modulación de la cinética de liberación de al menos un ingrediente activo, la composición puede ser un líquido inyectable o micropartículas y formar un depósito cuando se inyecta en el cuerpo o un sólido o son pequeñas partículas sólidas o implantes de varillas o formulaciones espaciales que pueden formularse como sólidos y colocarse en el cuerpo usando un trocar, por ejemplo.

Se proporciona una composición de administración de fármacos que comprende:

(i) una mezcla de al menos tres copolímeros de bloque diferentes, en donde cada copolímero de bloque es:

(a) un copolímero tribloque que tiene la fórmula:



50 en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol y v y x son el número de unidades de repetición que varían de 1 a 3000 y w es el número de unidades de repetición que varían de 3 a 300 y  $v=x$  o  $v \neq x$ ; o

(b) un copolímero dibloque que tiene la fórmula:



55 en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol protegido terminalmente e y y y z son el número de unidades de repetición con y que varía de 2 a 250 y z que varía de 1 a 3000; y

60 en donde la mezcla comprende al menos uno (a) y al menos uno (b); y la proporción en peso entre (a) y (b) es 1:19 a 5:1; y

(ii) al menos un ingrediente farmacéuticamente activo.

65 También se proporciona una composición para su uso en la modulación de la cinética de liberación de al menos un ingrediente activo, dicho uso comprende administrar una composición de administración de fármacos como se

definió anteriormente a un sujeto, en donde la cinética de liberación de dicho al menos un ingrediente activo de dicha composición de administración de fármacos se modula sin afectar uno o más parámetros físicos de dicha composición de administración de fármacos.

- 5 Se describe una composición de administración de fármacos biodegradable que comprende una mezcla de al menos tres copolímeros tribloque y copolímeros dibloque que comprende:

(a) un copolímero tribloque biodegradable que tiene la fórmula:



en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol y v y x son el número de unidades de repetición que varían de 1 a 3000 y w es el número de unidades de repetición que varían de 3 a 300 y  $v=x$  o  $v \neq x$ ;

- 15 (b) un copolímero dibloque biodegradable que tiene la fórmula:



20 en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol protegido terminalmente e y y z son el número de unidades de repetición con y que varía de 2 a 250 y z que varía de 1 a 3,000, en donde la relación en peso de la suma del copolímero tribloque biodegradable de (a) y el copolímero dibloque CA biodegradable de (b) es de 1:19 a 5:1 en dicha composición de fármaco biodegradable;

- 25 (c) al menos un copolímero de bloque biodegradable adicional; y

(d) al menos un principio farmacéuticamente activo, en donde la cinética de liberación de dicho al menos un principio activo de dicha composición de administración de fármaco biodegradable se modula sin afectar los parámetros físicos de dicha composición de fármaco biodegradable.

- 30 Se describe una composición de administración de fármacos biodegradable que comprende una mezcla de al menos tres copolímeros tribloque y copolímeros dibloque que comprende:

(a) un copolímero tribloque biodegradable que tiene la fórmula:



en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol y v y x son el número de unidades de repetición que varían de 1 a 3,000 y w es el número de unidades de repetición que varían de 3 a 300, v y x son unidades de repetición de éster y w son unidades de repetición de óxido de etileno y  $v=x$  o  $v \neq x$ ;

- 40 (b) un copolímero dibloque biodegradable que tiene la fórmula:



45 en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol protegido terminalmente e y y z son el número de unidades de repetición con y que varía de 2 a 250 y z que varía de 1 a 3,000, siendo y el número de unidades de repetición de óxido de etileno y z el número de unidades de repetición de éster en donde la relación en peso de la suma del copolímero tribloque biodegradable de (a) y el copolímero dibloque CA biodegradable de (b) es 1:19 a 5:1 en dicha composición de fármaco biodegradable;

- 50 (c) al menos un copolímero de bloque biodegradable adicional; y

(d) al menos un principio farmacéuticamente activo, en donde la cinética de liberación de dicho al menos un principio activo de dicha composición de administración de fármaco biodegradable se modula sin afectar los parámetros físicos de dicha composición de fármaco biodegradable.

- 55 Se describe una composición biodegradable de administración de fármacos que comprende una mezcla de al menos tres copolímeros tribloque y copolímeros dibloque que comprenden:

- 60 (a) un copolímero tribloque biodegradable que tiene la fórmula:



65 en donde v y x son el número de unidades de repetición que varían de 1 a 3,000 y w es el número de unidades de repetición que varían de 3 a 300 y  $v=x$  o  $v \neq x$ ;

(b) un copolímero dibloque biodegradable que tiene la fórmula:



en donde y y z son el número de unidades de repetición con y que varía de 2 a 250 y z que varía de 1 a 3,000, en donde la relación en peso de la suma del copolímero tribloque biodegradable de (a) y el copolímero dibloque biodegradable de (b) es 1:19 a 5:1 en dicha composición de fármaco biodegradable;

(c) al menos un copolímero de bloque biodegradable adicional; y

(d) al menos un principio farmacéuticamente activo, en donde la cinética de liberación de dicho al menos un principio activo de dicha composición de administración de fármaco biodegradable se modula sin afectar los parámetros físicos de dicha composición de fármaco biodegradable.

Se describe una composición de administración de fármacos biodegradable que comprende una mezcla de al menos tres copolímeros tribloque y copolímeros dibloque que comprende:

(a) un copolímero tribloque biodegradable presente en una cantidad de 1 % a 50 % (% p/p) de la composición total que tiene la fórmula:  $\text{PLA}_v\text{-PEG}_w\text{-PLA}_x$  en donde v y x son el número de unidades de repetición que varían de 1 a 3,000 y w es el número de unidades de repetición que varían de 3 a 300 y  $v=x$  o  $v \neq x$ ;

(b) un copolímero dibloque biodegradable presente en una cantidad de 1 % a 57 % (% p/p) de la composición total que tiene la fórmula:



en donde y y z son el número de unidades de repetición con y que varía de 2 a 250 y z que varía de 1 a 3,000, en donde la relación en peso de la suma del copolímero tribloque biodegradable de (a) y el copolímero dibloque biodegradable de (b) es 1:19 a 5:1 en dicha composición de fármaco biodegradable;

(c) al menos un copolímero de bloque biodegradable adicional; y

(d) al menos un principio farmacéuticamente activo presente en una cantidad de 0,05 % a 60 % (% p/p) de la composición total, en donde la cinética de liberación de dicho al menos un principio activo de dicha composición de administración de fármaco biodegradable se modula sin afectar los parámetros físicos de dicha composición de fármaco biodegradable.

## EJEMPLOS

### Ejemplo Preparativo 1-Síntesis de Polímeros

Los copolímeros de bloque se sintetizaron de acuerdo con el método descrito en la patente estadounidense no. 6,350,812, con modificaciones menores. Típicamente, la cantidad necesaria de PEG (en el copolímero tribloque) o metoxi-PEG (en el copolímero dibloque) se calentó a 80 °C y se secó al vacío durante 30 minutos en un recipiente reactor. Se agregaron DL-lactida (correspondiente a la relación molar LA/EO objetivo) y lactato de zinc (1/1000 de cantidad de lactida). La mezcla de reacción se deshidrató primero mediante dos ciclos cortos de vacío/ $\text{N}_2$ . La reacción se calentó a 140 °C bajo flujo constante de nitrógeno (0,2 bar). Después de que la reacción se detuvo, el copolímero de bloques se descargó del recipiente y se dejó reposar a temperatura ambiente hasta la solidificación. El producto obtenido se caracterizó por  $^1\text{H}$  NMR por su contenido de lactato. La espectroscopía  $^1\text{H}$  NMR se realizó utilizando un espectrómetro Bruker Advance 300 MHz.

Para todos los espectrogramas de  $^1\text{H}$  NMR, se utilizó el software MestReNova para la integración de picos y sus análisis. Los desplazamientos químicos se referenciaron al valor de disolvente  $\Delta = 7,26\text{ppm}$  para  $\text{CDCl}_3$ .

Para la determinación de la proporción R, que describe la proporción entre las unidades de ácido láctico y las unidades de óxido de etileno (LA/EO), todos los picos se integraron por separado. La intensidad de la señal (valor de integración) es directamente proporcional al número de hidrógenos que hacen la señal. Por lo tanto, para determinar la proporción R (proporción LA/EO), los valores de integración deben ser homogéneos y representativos del mismo número de protones (por ejemplo, todos los valores de señal se determinan para 1H). Luego se utiliza un pico característico de PLA y uno de PEG para determinar la proporción LA/EO. Este método es válido para un peso molecular de PEG superior a 1000 g/mol, donde la señal obtenida para las funciones finales del polímero puede despreciarse.

Los polímeros tribloque descritos en la presente se marcaron como  $\text{PxRy}$ , donde x representa el peso molecular

de la cadena de PEG en kDa e y es la proporción molar de monómero de poliéster/óxido de etileno, por ejemplo, la proporción molar de ácido láctico/óxido de etileno (LA/EO). Los polímeros de mPEG-PLA dibloque descritos en la presente se etiquetaron como dPxRy, donde x representa el peso molecular de la cadena de PEG en kDa e y es la proporción molar de monómero de poliéster/óxido de etileno, por ejemplo, la proporción molar de ácido láctico/óxido de etileno (LA/EO).

### Ejemplo 2- Preparación de una formulación específica para meloxicam

La formulación F197 (no de acuerdo con la invención), descrita en la presente, se basó en una solución orgánica de copolímeros de bloque que contienen meloxicam como API. 1800 miligramos de los copolímeros de bloque correspondientes a una mezcla de copolímeros dibloque y tribloque en una proporción en peso definida de la suma de tribloque a la suma de dibloque como se indica en la Tabla 6 se disolvieron en 1140 miligramos de DMSO a temperatura ambiente durante la noche y bajo agitación magnética constante. Al día siguiente, se agregaron 60 miligramos de fármaco a esta solución de copolímero de bloque y se agitó hasta la homogeneización completa de la solución obtenida. La formulación se cargó en una jeringa antes de su uso.

### Ejemplo 3- Preparación de la formulación

Siguiendo los Ejemplos 1 y 2, se prepararon las siguientes formulaciones como se establece en las Tablas 1 a 6 a continuación: Todas las composiciones en las Tablas 1 a 6 se completan hasta 100 % usando DMSO como disolvente.

TABLA 1

|    |                           | Risperidona | Copolímero tribloque 1 |        | mPEG-PLA              |        | Copolímero tribloque 2 |        | mPEG-PLA              |            |                       |          |                       |         |
|----|---------------------------|-------------|------------------------|--------|-----------------------|--------|------------------------|--------|-----------------------|------------|-----------------------|----------|-----------------------|---------|
|    |                           |             | PLA-PEG-PLA            |        | Copolímero dibloque 1 |        | PLA-PEG-PLA            |        | Copolímero dibloque 2 |            | Copolímero dibloque 3 |          | Copolímero dibloque 4 |         |
| N° | Proporción de peso TB: DB | % (p/p)     | %(p/p)                 | Código | %(p/p)                | Código | %(p/p)                 | Código | %(p/p)                | Código     | %(p/p)                | Código   | %(p/p)                | Código  |
| 16 | 1,00                      | 60          | 1,00                   | P1R4   | 1,50                  | dP2R3  | 50                     | P1R6   | 1,00                  | dP0.35R8.5 | -                     | -        | -                     | -       |
| 28 | 5,00                      | 10          | 25,00                  | P1R6   | 1,25                  | dP2R3  | -                      | -      | 1,25                  | dP0.35R8.5 | 1,25                  | dP0.35R5 | 1,25                  | dP2R0.5 |
| 29 | 0,05                      | 10          | 1,50                   | P1R6   | 7,125                 | dP2R3  | -                      | -      | 7,125                 | dP0.35R8.5 | 7,125                 | dP0.35R5 | 7,125                 | dP2R0.5 |

TABLA 2

|      |                  |             | Copolímero tribloque 1 |         | mPEG-PLA              |         |                       |         |            |
|------|------------------|-------------|------------------------|---------|-----------------------|---------|-----------------------|---------|------------|
|      |                  | Bupivacaína | PLA-PEG-PLA            |         | Copolímero dibloque 1 |         | Copolímero dibloque 2 |         |            |
| N°   | TB:DB<br>de peso | Proporción  | % (p/p)                | % (p/p) | Código                | % (p/p) | Código                | % (p/p) | Código     |
| 289* | 1,00             |             | 2,00                   | 20,00   | P1R4                  | 20,00   | dP1R4                 | -       | -          |
| 290  | 1,00             |             | 2,00                   | 20,00   | P1R4                  | 10,00   | dP1R4                 | 10,00   | dP0.35R8.5 |
| 291* | 1,00             |             | 2,00                   | 20,00   | P1R4                  | -       | -                     | 20,00   | dP0.35R8.5 |
| 292* | 1,00             |             | 2,00                   | 25,00   | P1R4                  | 25,00   | dP1R4                 | -       | -          |
| 293* | 1,00             |             | 4,00                   | 20,00   | P1R4                  | 20,00   | dP1R4                 | -       | -          |
| 294* | 1,00             |             | 6,00                   | 20,00   | P1R4                  | 20,00   | dP1R4                 | -       | -          |

\* = ejemplo comparativo no de acuerdo con la invención.

TABLA 3

|    |                  |             |         | Copolímero tribloque 1 |        | mPEG-PLA              |            |                       |          |
|----|------------------|-------------|---------|------------------------|--------|-----------------------|------------|-----------------------|----------|
|    |                  | Bupivacaína |         | PLA-PEG-PLA            |        | Copolímero dibloque 1 |            | Copolímero dibloque 2 |          |
| N° | TB:DB<br>de peso | Proporción  | % (p/p) | % (p/p)                | Código | % (p/p)               | Código     | % (p/p)               | Código   |
| 45 | 5,00             |             | 1,00    | 41,70                  | P1R4   | 4,15                  | dP0.35R8.5 | 4,15                  | dP2R0.5  |
| 46 | 0,05             |             | 1,00    | 2,50                   | P1R4   | 23,75                 | dP0.35R8.5 | 23,75                 | dP2R0.5  |
| 49 | 0,05             |             | 1,00    | 3,00                   | P1R4   | 28,50                 | dP0.35R8.5 | 28,50                 | dP2R0.5  |
| 64 | 0,05             |             | 1,00    | 3,00                   | P1R4   | 28,50                 | dP0.35R8.5 | 28,50                 | dP0.35R5 |

5

TABLA 4

\* = ejemplo comparativo no de acuerdo con la invención.

|      |                           |             | Copolímero tribloque 1 |         | mPEG-PLA              |            | Copolímero tribloque 2 |          | mPEG-PLA              |            |                       |          | Copolímero tribloque 3 |        |
|------|---------------------------|-------------|------------------------|---------|-----------------------|------------|------------------------|----------|-----------------------|------------|-----------------------|----------|------------------------|--------|
|      |                           | Ivermectina | PLA-PEG-PLA            |         | Copolímero dibloque 1 |            | PLA-PEG-PLA            |          | Copolímero dibloque 2 |            | Copolímero dibloque 3 |          | PLA-PEG-PLA            |        |
| N°   | TB: Proporción DB en peso | % (p/p)     | % (p/p)                | Código  | % (p/p)               | Código     | % (p/p)                | Código   | % (p/p)               | Código     | % (p/p)               | Código   | % (p/p)                | Código |
| 105* | 0,67                      | 1,00        | 20,00                  | P2R3.5  | 30,00                 | dP0.35R8.5 | -                      | -        | -                     | -          | -                     | -        | -                      | -      |
| 110* | 0,50                      | 1,00        | 8,30                   | P2R3.5  | 16,70                 | dP2R3      | -                      | -        | -                     | -          | -                     | -        | -                      | -      |
| 115  | 0,50                      | 1,00        | 8,30                   | P2R3.5  | 8,30                  | dP0.16R1   | -                      | -        | 8,30                  | dP2R10     | -                     | -        | -                      | -      |
| 119  | 0,67                      | 1,00        | 10,00                  | P12R0.7 | 30,00                 | dP0.35R8.5 | 10,00                  | P0.19R18 | -                     | -          | -                     | -        | -                      | -      |
| 124  | 0,50                      | 1,00        | 4,20                   | P1R4    | 5,50                  | dP2R3      | 4,20                   | P1R6     | 5,50                  | dP0.35R8.5 | 5,50                  | dP0.35R5 | -                      | -      |
| 126  | 0,50                      | 1,00        | 2,80                   | P1R4    | 5,50                  | dP2R3      | 2,80                   | P1R6     | 5,50                  | dP0.35R8.5 | 5,50                  | dP0.35R5 | 2,80                   | P2R3.5 |

TABLA 5

|      |                             |                       | Copolímero tribloque 1 |        | mPEG-PLA              |            | Copolímero tribloque 2 |        | mPEG-PLA              |            |
|------|-----------------------------|-----------------------|------------------------|--------|-----------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------|------------|
|      |                             | Acetato de octreotida | PLA-PEG-PLA            |        | Copolímero dibloque 1 |            | PLA-PEG-PLA            |        | Copolímero dibloque 2 |            |
| N°   | TB:DB<br>Proporción en peso | % (p/p)               | % (p/p)                | Código | % (p/p)               | Código     | % (p/p)                | Código | % (p/p)               | Código     |
| 163  | 1,00                        | 4,00                  | 10,00                  | P1R4   | 10,00                 | dP1R4      | 10,00                  | P1R6   | 10,00                 | dP0.35R8.5 |
| 165* | 1,00                        | 4,00                  | 20,00                  | P1R6   | 20,00                 | dP0.35R8.5 | -                      | -      | -                     | -          |
| 166* | 1,00                        | 4,00                  | 20,00                  | P1R4   | 20,00                 | dP1R4      | -                      | -      | -                     | -          |

\* = ejemplo comparativo no de acuerdo con la invención.

TABLA 6

| N°   | TB:DB<br>en peso | Proporción | %         | Copolímero tribloque 1 |         | Copolímero tribloque 2 |        | mPEG-PLA              |            |
|------|------------------|------------|-----------|------------------------|---------|------------------------|--------|-----------------------|------------|
|      |                  |            |           | PLA-PEG-PLA            |         |                        |        | Copolímero dibloque 1 |            |
|      |                  |            | Meloxicam |                        |         |                        |        |                       |            |
|      |                  |            | (p/p)     | (p/p)                  | Código  | (p/p)                  | Código | (p/p)                 | Código     |
| 197* | 5,00             |            | 2,00      | 50,00                  | P0.19R2 | -                      | -      | 10,00                 | dP0.35R8.5 |
| 199  | 5,00             |            | 2,00      | 25,00                  | P0.19R2 | 25,00                  | P2R3.5 | 10,00                 | dP0.35R8.5 |
| 365* | 5,00             |            | 2,00      | 50,00                  | P2R3.5  | -                      | -      | 10,00                 | dP0.35R8.5 |

\* = ejemplo comparativo no de acuerdo con la invención.

45

5

#### Ejemplo 4 - Inyectabilidad de diferentes composiciones

Las mediciones de inyectabilidad se realizan utilizando el texturómetro Lloyd Instruments FT plus, utilizando las siguientes condiciones analíticas:

10

- Configuración 1:

Se inyectan 500 µL de la formulación estudiada a través de una jeringa Codan de 1 mL, una aguja Terumo de 23G de 1" con un caudal de 1 mL/min. Las muestras se analizan en seis réplicas.

15

El valor obtenido en N (Newton) se correlaciona con la fuerza necesaria para inyectar la formulación con las condiciones descritas.

- Configuración 2:

20

Se inyectan 500 µL de la formulación estudiada a través de una jeringa Codan de 1 mL, una aguja BD de 23G 5/8" con un caudal de 1 mL/min. Las muestras se analizan en seis réplicas.

El valor obtenido en N (Newtons) se correlaciona con la fuerza necesaria para inyectar la formulación con las condiciones descritas.

25

Ejemplo de la Figura 2 y la Figura 3:

30

F289 (no de acuerdo con la invención), F290 y F291 (no de acuerdo con la invención) son mezclas de tribloque (TB) P1R4 y dibloque (DB) dP1R4 o mezclas de tribloque (TB) P1R4, dibloque (DB) dP1R4 y dP0.35R8.5 o mezclas de tribloque (TB) P1R4 y dibloque (DB) dP0.35R8.5 respectivamente para un contenido total de polímero del 40 % como se indica en la Tabla 3. Los valores promedio de inyectabilidad para F289, F290 y F291 son 4,8N y 4,4N y 4,3N respectivamente como se indica en la Tabla 7. La medición de la inyectabilidad se ha realizado siguiendo la configuración 1.

Los datos muestran que la adición de un copolímero de bloque biodegradable adicional induce una modulación de liberación, como se muestra en la Figura 2, sin tener un impacto en la inyectabilidad.

35

F292 (no de acuerdo con la invención), es una mezcla de tribloque (TB) P1R4 y dibloque (DB) dP1R4 para un contenido total de polímero del 50 % como se indica en la Tabla 2. El valor promedio de inyectabilidad para F292 es 14,5N como se indica en la Tabla 7.

40

Los datos muestran que un aumento del contenido total de polímero del 40 % al 50 % induce una modulación de liberación, como se muestra en la Figura 2. Sin embargo, este aumento conduce a un aumento del valor de inyectabilidad de 4,8N a 14,5N para F289 (no de acuerdo con la invención) y F292 (no de acuerdo con la invención) respectivamente.

45

F293 (no de acuerdo con la invención) y F294 (no de acuerdo con la invención) son una mezcla de tribloque (TB) P1R4 y dibloque (DB) dP1R4 para un contenido total de polímero de 40 % que contiene respectivamente 4 % y 6 % de carga de API como se indica en la Tabla 2. Los valores promedio de inyectabilidad para F293 y F294 son 4,8N y 5,3N como se indica en la Tabla 7.

50

Los datos muestran que un aumento de la carga total de API del 4 % al 6 % induce una modulación de liberación, como se muestra en la Figura 3. Sin embargo, esta modulación es subóptima debido a una ráfaga inicial alta.

TABLA 7

| N°                                                      | Bupivacaína<br>% (p/p) | Contenido total de<br>copolímero (%) | Número de<br>copolímeros | Número de<br>réplicas | Inyectabilidad<br>(N) | Desviación<br>estándar |
|---------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| 289*                                                    | 2,00                   | 40,00                                | 2                        | 6                     | 4,8                   | 0,5                    |
| 290                                                     | 2,00                   | 40,00                                | 3                        | 6                     | 4,4                   | 0,4                    |
| 291*                                                    | 2,00                   | 40,00                                | 2                        | 6                     | 4,3                   | 0,4                    |
| 292*                                                    | 2,00                   | 50,00                                | 2                        | 6                     | 14,5                  | 0,6                    |
| 293*                                                    | 4,00                   | 40,00                                | 2                        | 6                     | 4,8                   | 0,4                    |
| 294*                                                    | 6,00                   | 40,00                                | 2                        | 6                     | 5,3                   | 0,2                    |
| * = ejemplo comparativo no de acuerdo con la invención. |                        |                                      |                          |                       |                       |                        |

Ejemplo de las Figuras 7 y 8:

5 F197 (no de acuerdo con la invención), F199 y F325 (no de acuerdo con la invención) son mezclas de dibloque (DB) dP0.35R8.5 y tribloque (TB) P0.19R2 y/o P2R3.5 para un contenido total de polímero de 60 %, como se indica en la Tabla 8. Los valores promedio de inyectabilidad para F197, F199 y F325 son 2.5N, 8.6N y 53.6N respectivamente, como se detalla en la Tabla 8.

10 Los datos muestran que la adición de un copolímero de bloque biodegradable adicional induce una modulación de liberación, como se muestra en la Figura 7, mientras se mantiene una formulación inyectable.

La medición de la inyectabilidad se ha realizado siguiendo la configuración 2.

15 TABLA 8

| N°                                                      | Meloxicam<br>% (p/p) | Contenido total de<br>copolímero (%) | Número de<br>copolímeros | Número de<br>réplicas | Inyectabilidad<br>(N) | Desviación<br>estándar |
|---------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| 197*                                                    | 2,00                 | 60,00                                | 2                        | 6                     | 2,5                   | 0,2                    |
| 199                                                     | 2,00                 | 60,00                                | 3                        | 6                     | 8,6                   | 0,7                    |
| 365*                                                    | 2,00                 | 60,00                                | 2                        | 3                     | 53,6                  | 2,8                    |
| * = ejemplo comparativo no de acuerdo con la invención. |                      |                                      |                          |                       |                       |                        |

#### Ejemplo 5 - Mediciones de viscosidad

20 La viscosidad dinámica se determina utilizando un reómetro Anton Paar equipado con un sistema de medición de placa cónica. La siguiente configuración se usa típicamente para medir la viscosidad: se colocan 250  $\mu$ L de la formulación estudiada en la placa de medición. La temperatura se controla a +25 °C. El sistema de medición utilizado es una placa de cono con un diámetro de 25 mm y un ángulo de cono de 2 grados (CP25-2/S).

25 El rango de trabajo es de 10 a 1000  $s^{-1}$ .

Después de agitarse durante 10 segundos, las formulaciones se colocan en el centro de la placa de medición termorregulada usando una espátula. El sistema de medición se baja y queda un espacio de 0,051 mm entre el sistema de medición y la placa de medición.

30 Se determinan once puntos de medición de viscosidad en el rango de tasa de cizallamiento de 10 a 1000  $s^{-1}$ . Los valores dados son los obtenidos a 100  $s^{-1}$ .

#### Ejemplo 6 - Ensayo de liberación *in vitro*

35 Se agregan 50 mg de formulación de bupivacaína a 50 ml de amortiguador fisiológico. El amortiguador fisiológico que se utiliza es krt que contiene 50 ml de amortiguador Krebs / Ringer / Tris (krt) pH 7,4, que es 143 mM de cloruro de sodio, 5,1 mM de cloruro de potasio, 2,7 mM de cloruro de calcio, 1,34 mM de sulfato de magnesio, 25 mM de Tris-Cl pH 7,4 y 0,1 % de azida de sodio. Tras la inyección, el disolvente se difunde lejos de la formulación y el polímero restante forma un depósito *in situ* dentro del entorno acuoso.

40



5 Con el fin de mantener las condiciones de sumidero, para la liberación del fármaco, el medio de liberación se mantiene bajo agitación constante a 180 rpm (aparato Unimax 1010, Heidolph) a 37 °C. A intervalos de tiempo predeterminados, los medios se recolectan y analizan mediante UPLC. La cantidad de bupivacaína liberada de la formulación se calcula a partir de una curva de calibración. La concentración de bupivacaína oscila entre 0 y 150 µg/ml.

La bupivacaína incorporada en la solución polimérica se encapsula dentro de la matriz polimérica a medida que se solidifica.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición biodegradable para administración de fármacos que comprende:

5 (i) una mezcla de al menos tres copolímeros de bloque diferentes, en donde cada copolímero de bloque es:

(a) un copolímero tribloque biodegradable que tiene la fórmula:

10  $A_v-B_w-A_x$

en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol y v y x son el número de unidades de repetición que varían de 1 a 3000 y w es el número de unidades de repetición que varían de 3 a 300 y  $v=x$  o  $v \neq x$ ; o

15 (b) un copolímero dibloque biodegradable que tiene la fórmula:

$C_y-A_z$

20 en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol protegido terminalmente e y z son el número de unidades de repetición con y que varía de 2 a 250 y z que varía de 1 a 3000; y en donde la mezcla comprende al menos uno (a) y al menos uno (b); y la proporción en peso entre (a) y (b) es 1:19 a 5:1; y

25 (ii) al menos un ingrediente farmacéuticamente activo.

2. Una composición de administración de fármacos biodegradable de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un copolímero como se define en (a) o (b), en donde dicho poliéster A se selecciona del grupo de, ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico, policaprolactona, adipato de polietileno, polihidroxialcanoato y mezclas de los mismos y opcionalmente en donde el polietilenglicol protegido terminalmente es metoxi polietilenglicol.

3. Una composición de administración de fármacos biodegradable de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende además al menos un disolvente orgánico.

35 4. Una composición biodegradable de administración de fármacos de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde al menos un copolímero tribloque biodegradable (a) A es PLA y/o para al menos un copolímero dibloque biodegradable (b) A es PLA.

5. Una composición biodegradable para administración de fármacos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, dicha composición comprende además:

40 (a) un copolímero tribloque biodegradable que tiene la fórmula:

$PLA_v-PEG_w-PLA_x$

45 en donde v y x son el número de unidades de repetición que varían de 1 a 3,000 y w es el número de unidades de repetición que varían de 3 a 300 y  $v=x$  o  $v \neq x$ ; y/o

(b) un copolímero dibloque biodegradable que tiene la fórmula:

50  $mPEG_y-PLA_z$

en donde y y z son el número de unidades de repetición con y que varía de 2 a 250 y z que varía de 1 a 3,000.

55 6. Una composición de administración de fármacos biodegradable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende:

(a) un copolímero tribloque biodegradable que tiene la fórmula:

60  $PLA_v-PEG_w-PLA_x$

en donde v y x son el número de unidades de repetición que varían de 1 a 3,000 y w es el número de unidades de repetición que varían de 3 a 300 y  $v=x$  o  $v \neq x$ ; y

65 (b) 2, 3 o 4 copolímeros dibloque biodegradables diferentes, cada uno con la fórmula:

$mPEG_y-PLA_z$

en donde y y z son el número de unidades de repetición con y que varía de 2 a 250 y z que varía de 1 a 3,000;  
y en donde la proporción en peso entre (a) y (b) es 1:19 a 5:1.

7. Una composición de administración de fármacos biodegradable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende:

(a) dos copolímeros tribloque biodegradables diferentes, cada uno con la fórmula:



en donde v y x son el número de unidades de repetición que varían de 1 a 3,000 y w es el número de unidades de repetición que varían de 3 a 300 y  $v=x$  o  $v \neq x$ ; y

(b) 1, 2, 3 o 4 copolímeros dibloque biodegradables diferentes, cada uno con la fórmula:



en donde y y z son el número de unidades de repetición con y que varía de 2 a 250 y z que varía de 1 a 3,000 ;

y en donde la proporción en peso entre (a) y (b) es 1:19 a 5:1.

8. Una composición biodegradable para administración de fármacos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición es un líquido inyectable y es adecuada para formar un depósito cuando se inyecta en el cuerpo o son pequeñas partículas sólidas o implantes de varillas o formulaciones espaciales.

9. Una composición de administración de fármacos biodegradable de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la masa de la cadena de polietilenglicol varía de 180 g/mol a 12 kg/mol o 194 g/mol a 12 kg/mol o 200 g/mol a 12 kg/mol o de 100 g/mol a 4 kg/mol y el peso molecular de la cadena de polietilenglicol con extremos protegidos varía de 100 g/mol a 2 kg/mol o 164 g/mol a 10 kg/mol; y/o que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable es un disolvente ; y/o en donde el ingrediente farmacéuticamente activo es hidrófobo; y/o en donde el ingrediente farmacéuticamente activo es risperidona, bupivacaína, ivermectina, octreotida, meloxicam o combinaciones de estos.

10. Una composición de administración de fármacos biodegradable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el al menos un ingrediente farmacéuticamente activo está presente en una cantidad de 0,05 % a 60 % (% p/p), opcionalmente 0,05 % a 40 %, opcionalmente 0,05 % a 30 %, opcionalmente 0,05 % a 10 %, opcionalmente 0,05 % a 7 %, opcionalmente 0,05 % a 2 % de la composición total.

11. Una composición de administración de fármacos biodegradable de acuerdo con la reivindicación 10, que es un líquido inyectable y en donde el al menos un ingrediente farmacéuticamente activo está presente en una cantidad de 0,05 % a 60 % (% p/p) o que es un implante de varilla y en donde el al menos un ingrediente farmacéuticamente activo está presente en una cantidad de 50 % a 80 % (% p/p).

12. Una composición biodegradable para administración de fármacos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los copolímeros están presentes en una cantidad de 2 % a 60 % (% p/p) de la composición total, opcionalmente 10 % a 50 %, opcionalmente 20 % a 40 %, opcionalmente 20 % a 35 %, opcionalmente 30 % a 50 %; y/o en donde el uno o más copolímeros tribloque están presentes en una cantidad de 1 % a 50 % (% p/p), opcionalmente 5 % a 40 % de la composición total; y/o en donde el uno o más copolímeros dibloque están presentes en una cantidad de 1 % a 57 % (% p/p), opcionalmente 2,5 % a 45 % de la composición total; y/o en donde la relación en peso de la suma de los copolímeros tribloque biodegradables de (a) sobre la suma de los copolímeros dibloque biodegradables de (b) en dicha composición de administración de fármacos biodegradable es 1:5 a 3:1; y/o en donde la proporción molar de unidad de repetición de poliéster a óxido de etileno en la composición está entre 0,5 a 22,3, opcionalmente 0,5 a 10, opcionalmente 0,5 a 3,5 en el tribloque y 0,8 a 15, opcionalmente 1 a 10 en el dibloque.

13. Una composición biodegradable de administración de fármacos de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, cuya composición comprende tres copolímeros de bloque diferentes como se define en cualquier reivindicación anterior o cuatro copolímeros de bloque diferentes como se define en cualquier reivindicación anterior o cinco copolímeros de bloque diferentes como se define en cualquier reivindicación anterior o seis copolímeros de bloque diferentes como se define en cualquier reivindicación anterior.

14. Una composición biodegradable de administración de fármacos de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende un copolímero tribloque biodegradable como se define en cualquier reivindicación anterior,

o dos copolímeros tribloque biodegradables diferentes como se define en cualquier reivindicación anterior, o tres copolímeros tribloque biodegradables diferentes como se define en cualquier reivindicación anterior, o cuatro copolímeros tribloque biodegradables diferentes como se define en cualquier reivindicación anterior.

5 15. Una composición biodegradable de administración de fármacos de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende un copolímero dibloque biodegradable como se define en cualquier reivindicación anterior, o dos copolímeros dibloque biodegradables diferentes como se define en cualquier reivindicación anterior, o tres copolímeros dibloque biodegradables diferentes como se define en cualquier reivindicación anterior, o cuatro copolímeros dibloque biodegradables diferentes como se define en cualquier reivindicación anterior.

10 16. Una composición de administración de fármaco biodegradable de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que es adecuada para administrar el ingrediente activo a un sujeto, opcionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz del ingrediente activo, durante al menos 1 día, opcionalmente al menos 3 días, opcionalmente al menos 7 días, opcionalmente al menos 30 días, opcionalmente al menos 90 días, opcionalmente al menos 1 año; y/o que es adecuada para administración parenteral; y/o en donde los copolímeros de bloque tienen menos de 5 %, 15 opcionalmente menos de 1 % (p/p) de solubilidad en una solución acuosa.

17. Una composición biodegradable de administración de fármacos como se define en cualquier reivindicación precedente para su uso en medicina, opcionalmente en donde el uso comprende modular la cinética de liberación de al menos un ingrediente activo, dicho uso comprende administrar una composición biodegradable de 20 administración de fármacos como se define en cualquier reivindicación precedente a un sujeto, en donde la cinética de liberación de dicho al menos un ingrediente activo de dicha composición biodegradable de administración de fármacos se modula sin afectar uno o más parámetros físicos de dicha composición biodegradable de administración de fármacos, opcionalmente en donde el uno o más parámetros físicos son inyectabilidad y 25 viscosidad antes de la inyección de la composición biodegradable de administración de fármacos y robustez de depósito después de la inyección de la composición biodegradable de administración de fármacos.

DIBUJOS

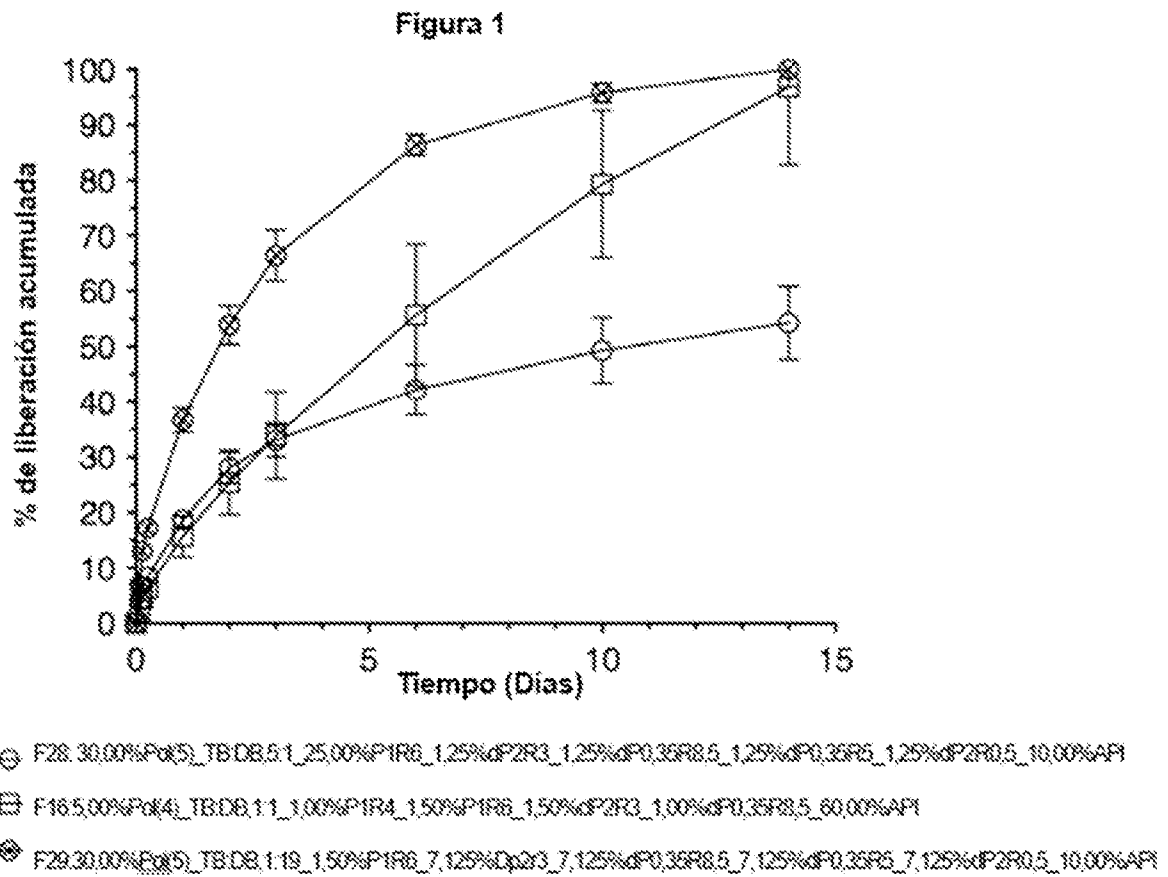
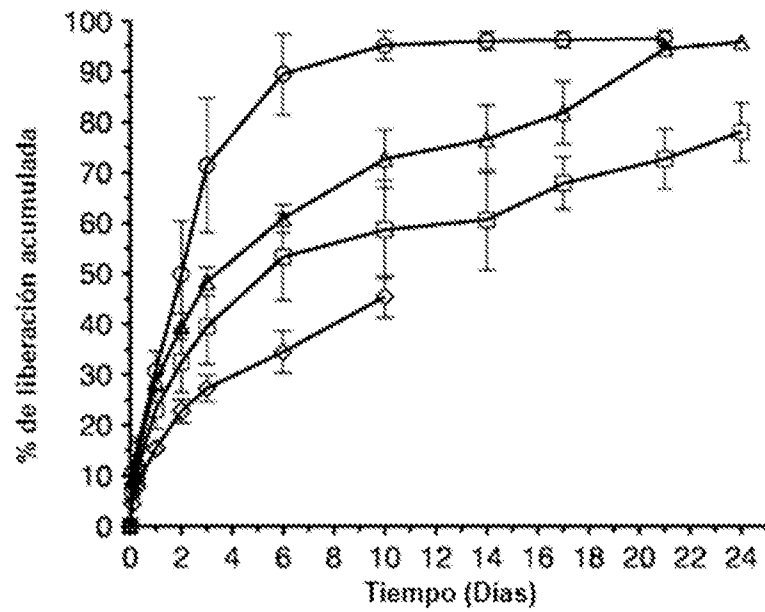


Figura 2



- ⊕ F289: 40,00%Po(2)\_TB.D8,1:1\_20,00%P1R4\_20,00%P1R4\_2,00%API
- ▲ F290: 40,00%Po(3)\_TB.D8,1:1\_20,00%P1R4\_10,00%P1R4\_10,00%P0,35R8,5\_2,00%API
- ⊞ F291: 40,00%Po(2)\_TB.D8,1:1\_20,00%P1R4\_20,00%P0,35R8,5\_2,00%API
- ◆ F292: 50,00%Po(2)\_TB.D8,1:1\_25,00%P1R4\_25,00%P1R4\_2,00%API

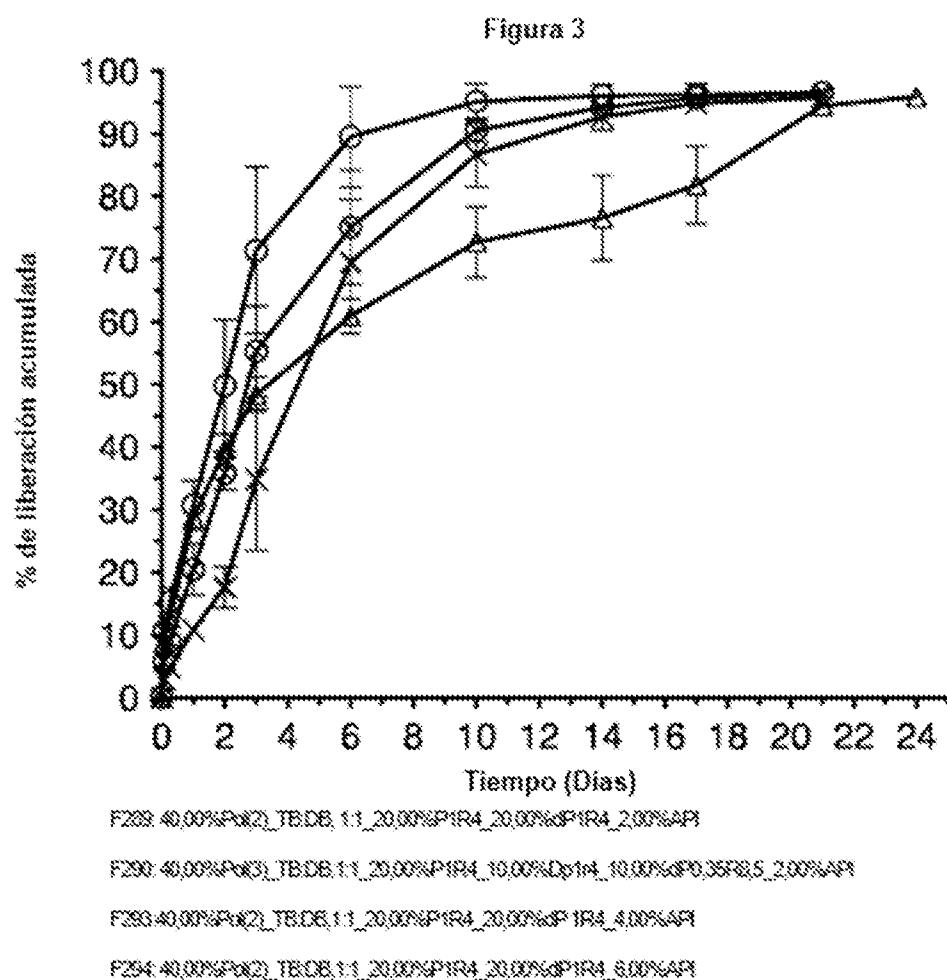
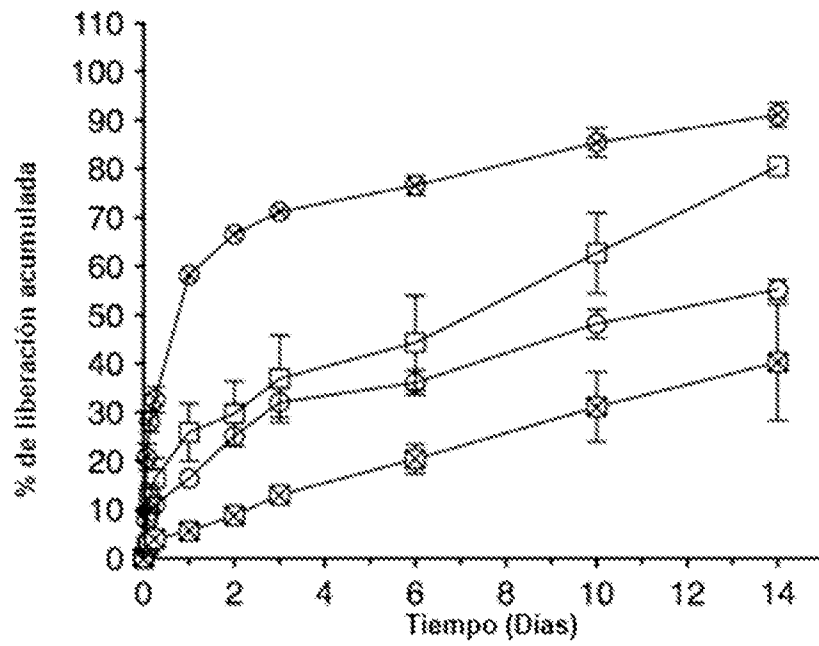


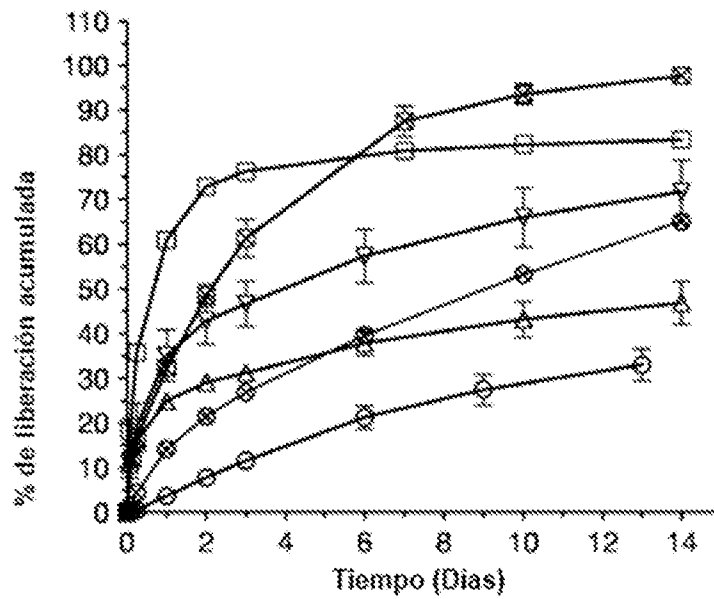
Figura 4



- ⊕ F45 50,00%Pw(3)\_TBDB,5\_1\_41,70%P1R4\_4,15%P0,35R8,5\_4,15%P20,5\_1,00%API
- ⊗ F46 50,00%Pw(3)\_TBDB,1\_19\_2,50%P1R4\_23,75%P0,35R8,5\_23,75%P20,5\_1,00%API
- F49 60,00%Pw(3)\_TBDB,1\_19\_3,00%P1R4\_28,50%P0,35R8,5\_28,50%P20,5\_1,00%API
- ⊗ F64 60%Pw(3)\_TBDB,1\_19\_3,00%P1R4\_28,50%P0,35R8,5\_28,50%P0,35R5\_1,00%API

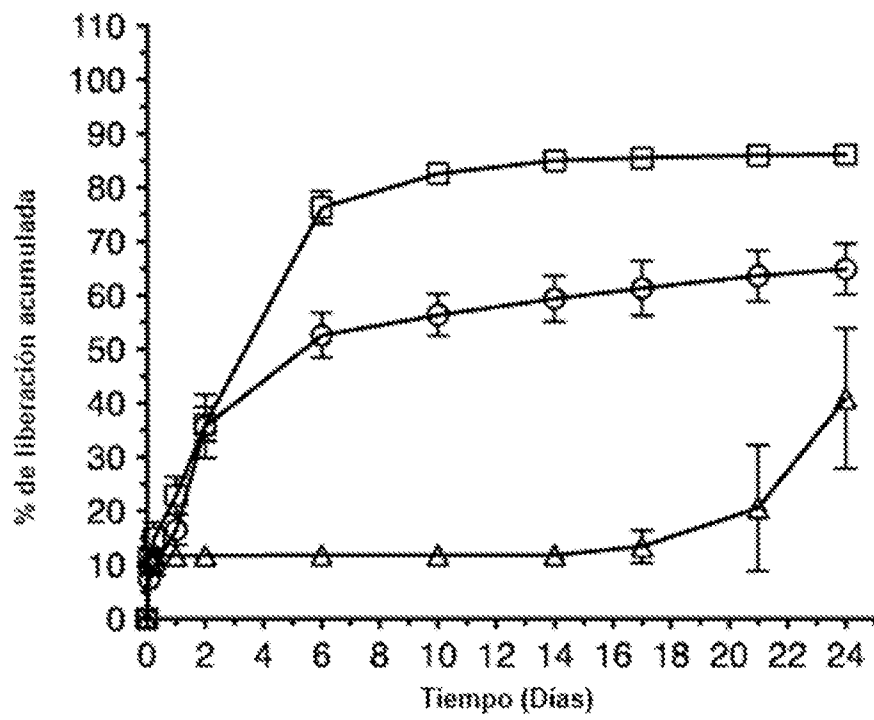


Figura 5



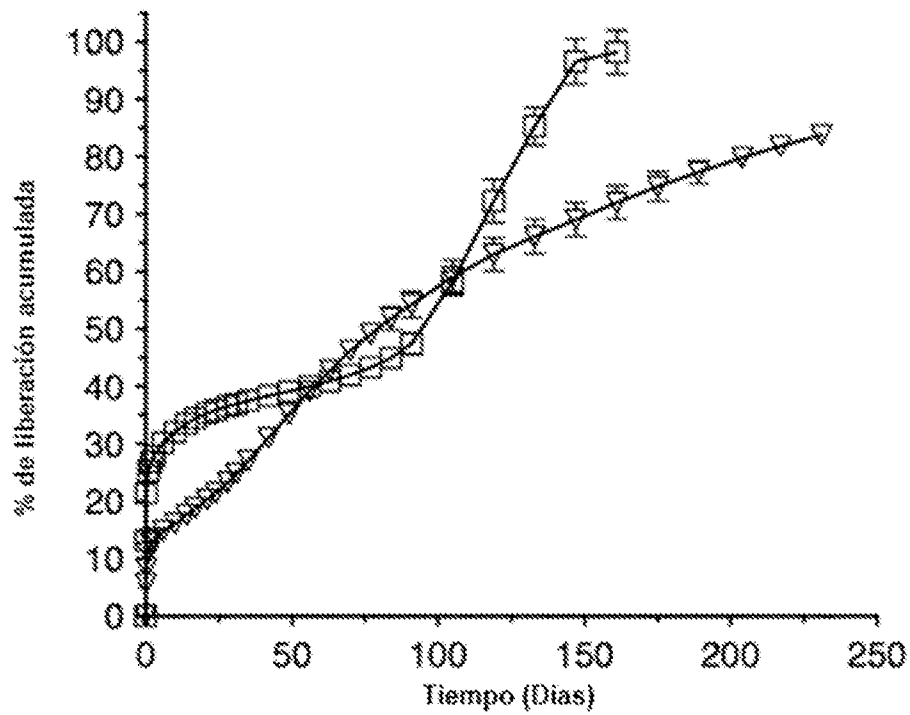
- ♦ F105: 50.00%P4Q2\_TBDB: 1:1.5\_20.00%P2R2S\_30.00%PQ35R5S\_1.00%API
- ⊠ F110: 25.00%P4Q2\_TBDB: 1:2\_8.30%P3R3S\_16.70%Q2Q3\_1.00%API
- ⊞ F115: 25.00%P4Q2\_TBDB: 1:2\_8.30%P3R3S\_8.30%PQ19R1\_8.30%P2R1Q\_1.00%API
- ⊙ F119: 50.00%P4Q2\_TBDB: 1:1.5\_10.00%P12R37\_10.00%PQ19R1S\_30.00%PQ35R5S\_1.00%API
- ▲ F124: 50.00%P4Q2\_TBDB: 1:2\_4.20%P19R4\_4.20%P1R5\_5.50%P2RQ\_5.50%PQ35R5S\_5.50%PQ35R5\_1.00%API
- ★ F125: 50.00%P4Q2\_TBDB: 1:2\_2.90%P19R4\_2.90%P1R5\_2.90%P2RQ\_5.50%PQ35R5S\_5.50%PQ35R5\_1.00%API

Figura 6



- ⊕ F163: 40,00%Poi(4)\_TBDB, 1:1\_10,00%P1R4\_10,00%P1R6\_10,00%P1R4\_10,00%P0,35R2,5\_4,00%API
- △ F165: 40,00%Poi(2)\_TBDB, 1:1\_20,00%P1R6\_20,00%P0,35R2,5\_4,00%API
- ⊕ F166: 40,00%Poi(2)\_TBDB, 1:1\_20,00%P1R4\_20,00%Dp1r4\_4,00%API

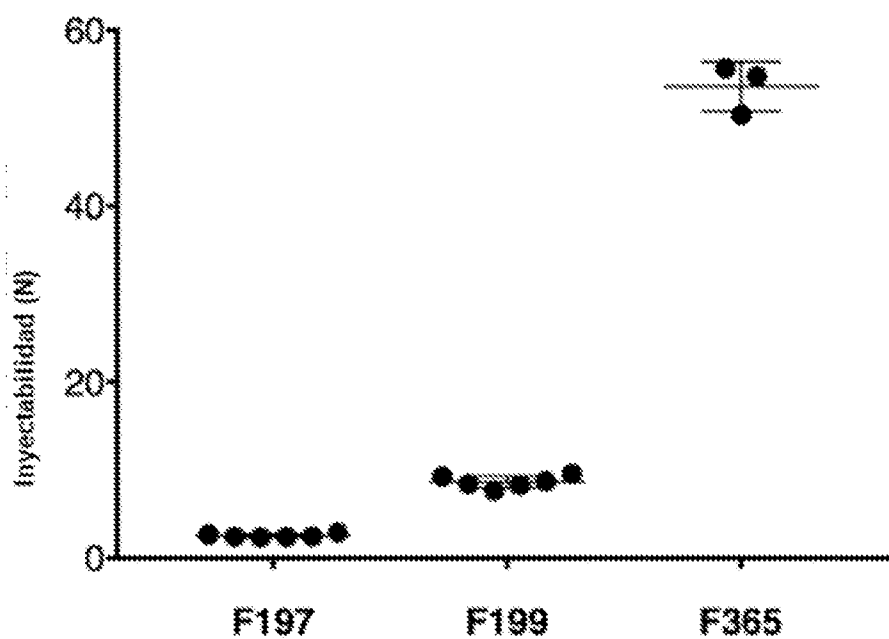
Figura 7



F197:60.00%PbO2\_TBDS:5:1\_50.00%PO19R2\_10.00%aPO38P8.5\_2.00%A91

F199\_60.00%PQ13\_TBDB.51\_25.00%PQ19R2\_25.00%P2R3.5\_10.00%PQ13P2R3.5\_2.00%AP1

Figura 8



F197: 60,00%Pw2)\_TB:DB.5:1\_50,00%PQ.19R2\_10,00%dfP0,36R2,5\_2,00%APR

F199: 60,00%Pw3)\_TB:DB.5:1\_25,00%PQ.19R2\_25,00%P2R3,5\_10,00%dfP0,36R3,5\_2,00%APR

F365: 60,00%Pw2)\_TB:DB.5:1\_50,00%P3R3,5\_10,00%dfP0,36R3,5\_2,00%APR