

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 968 432**

51 Int. Cl.:

A61K 47/34 (2007.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.01.2020** **PCT/EP2020/050333**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2020** **WO20144239**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2020** **E 20700453 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2023** **EP 3908321**

54 Título: **Composición farmacéutica**

30 Prioridad:

08.01.2019 GB 201900258

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

09.05.2024

73 Titular/es:

MEDINCELL S.A. (100.0%)
3 Rue des Frères Lumière
34830 Jacou, FR

72 Inventor/es:

ROBERGE, CHRISTOPHE;
LOPEZ NORIEGA, ADOLFO;
CROS, JEAN MANUEL;
SERINDOUX, JULIETTE;
OSTER, MURIELLE;
LIU, FANG;
MOLINIER, CHARLOTTE;
GRIZOT, SYLVESTRE;
VRLINIC, TJASA;
NG, FEIFEI;
GUÉGAIN, ELISE y
CAGNON, MARIE-ÉMÉRENTIENNE

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 968 432 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 la administración de fármacos de liberación controlada o composiciones farmacéuticas, en particular composiciones farmacéuticas adecuadas para generar un depósito *in situ*. Específicamente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un copolímero multi-ramificado biodegradable que comprende al menos tres brazos de poliéster unidos a un núcleo central que comprende un poliéter, y en donde el copolímero multi-ramificado es sustancialmente insoluble en solución acuosa, que comprende además al menos un ingrediente farmacéuticamente activo.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

WO2012/090070A describe una tecnología de depósito de formación in situ de intercambio de disolventes (ISFD) que comprende una mezcla de (m)PEG-poliésteres lineales disueltos en un disolvente orgánico biocompatible. Tras la inyección, el disolvente se difunde y los polímeros, insolubles en agua, precipitan y forman un depósito que puede atrapar un ingrediente farmacéutico activo (API). La sustancia farmacológica se libera durante un tiempo prolongado desde este depósito.

Todavía existe la necesidad de proporcionar una tecnología mejorada para la liberación sostenida. El uso de copolímeros de bloque de PEG-poliéster ramificados se ha identificado como una forma potencial de mejorar las tecnologías utilizadas actualmente que sufren inconvenientes tales como alta viscosidad, altos valores de inyectabilidad y cinética de degradación lenta.

Los copolímeros de PEG-poliéster en forma de estrella son estructuras ramificadas que consisten en varias (tres o más) cadenas lineales conectadas a un núcleo central. Los copolímeros en forma de estrella se pueden clasificar en dos categorías: homopolímeros en forma de estrella o copolímeros en forma de estrella. Los homopolímeros en forma de estrella consisten en una estructura simétrica que comprende brazos radiantes con una composición química idéntica y un peso molecular similar. Los copolímeros en forma de estrella consisten en una estructura simétrica que comprende brazos radiantes con un peso molecular similar pero compuestos de al menos dos monómeros diferentes.

Los copolímeros en forma de estrella (también conocidos como multibrazo o multiramificados) se describen en Cameron et ál, Chemical Society Reviews, 40, 1761, 2011, y en Burke et ál, Biomacromolecules, 18, 728, 2017).

Hiemstra et ál, Biomacromolecules, 7, 2790, 2006; Buwalda et ál, Biomacromolecules, 11, 224, 2010; Calucci et ál, Langmuir, 26, 12890, 2010; Mayadunne et ál, US2016/0058698A1, 2016 describen sistemas acuosos termogelificantes.

EP1404294B1 describe la utilización de (co)polímeros ramificados para formular depósitos de formación in situ (ISFD) mediante intercambio de disolventes.

Jun et ál, Macromolecular Research, vol. 16, no. 8, 1 de diciembre de 2008, páginas 704-710, describen un estereocomplejo formador de hidrogel in situ compuesto por copolímeros de bloque PEG-PDLA y PEG-PLLA de cuatro brazos.

CN108586775A describe un hidrogel de poliéter hiperramificado reticulado in situ capaz de ser utilizado para el llenado intraocular a largo plazo y un método para preparar un hidrogel de poliéter hiperramificado reticulado in situ.

WO2008/006787A2 se refiere a adhesivos tisulares de hidrogel.

WO2017/085561A1 se refiere a un método para morselizar y/o dirigir al menos un principio farmacéuticamente activo al tejido sinovial y/u otro tejido articular tal como cartilago articular, ligamentos, tendones, menisco y similares mediante la administración de una composición de administración de fármacos biodegradable que comprende un copolímero tribloque que contiene un poliéster y un polietilenglicol y un copolímero dibloque que contiene un poliéster y un polietilenglicol protegido en los extremos.

Por consiguiente, existe la necesidad de proporcionar nuevas formulaciones de ISFD de intercambio de disolventes basadas en copolímeros en forma de estrella con menor viscosidad, inyectabilidad mejorada, características de liberación mejoradas o diferentes del API o cinética de degradación de depósito.

60 BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 1.

65

Típicamente, el peso molecular del poliéter es 10 kDa o menos, preferentemente 5 kDa o menos, 4 kDa o menos, 3 kDa o menos, 2 kDa o menos, 1 kDa o menos, 0,5 kDa o menos.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 3.

Las composiciones mencionadas anteriormente son adecuadas para formar un depósito in situ.

Se ha encontrado sorprendentemente que las formulaciones basadas en copolímeros multiramificados o en forma de estrella tienen una viscosidad más baja y una inyectabilidad mejorada, mientras que al mismo tiempo proporcionan perfiles de liberación mejorados o diferentes del ingrediente activo, con respecto a las formulaciones que comprenden análogos de copolímero lineal solos. Además, los depósitos resultantes de formulaciones multiramificadas o con forma de estrella se degradan más rápido que los fabricados con copolímeros lineales análogos.

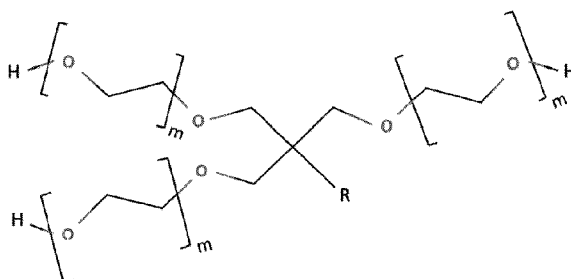
Típicamente, el copolímero multiramificado es sustancialmente insoluble en solución acuosa.

En una modalidad preferida, el copolímero multiramificado tiene menos de 15 mg/ml, opcionalmente menos de 10 mg/ml, menos de 5 mg/ml, menos de 2 mg/mL o menos de 1 mg/ml de solubilidad en solución acuosa. Típicamente, la solubilidad se mide a 37 °C.

Típicamente, el copolímero multiramificado es de fórmula $A(B)_n$ en donde A representa el núcleo central y B representa los brazos de poliéter y n es un número entero de al menos 3. En modalidades de la invención, n es al menos 4, o al menos 6, o al menos 8. n puede ser 3, 4, 6 u 8. Preferentemente, n es 4.

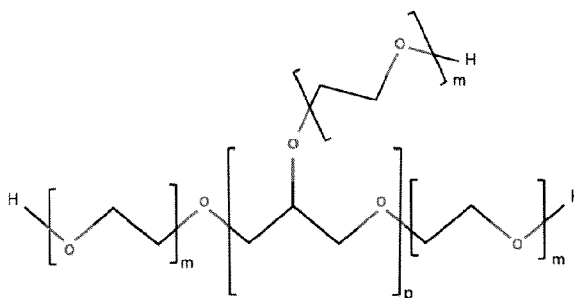
En una modalidad, el núcleo central es un poliéter multiramificado que se puede derivar de polietilenglicol (PEG) y un poliol. Típicamente, el poliol comprende al menos tres grupos hidroxilo. El poliol es típicamente un hidrocarburo funcionalizado con al menos tres grupos hidroxilo, opcionalmente 3, 4, 5, 6 u 8 grupos hidroxilo. En algunas modalidades, el poliol comprende además uno o más grupos éter. Preferentemente, el poliol es pentaeritritol (PE), dipentaeritritol (DPE), trimetilolpropano (TMP), glicerol, hexaglicerol, eritritol, xilitol, di(trimetilolpropano) (diTMP), sorbitol o inositol.

En realizaciones preferidas, el poliéter multi-ramificado tiene la Fórmula 1 o la Fórmula 2 o la Fórmula 3 o la Fórmula 4:



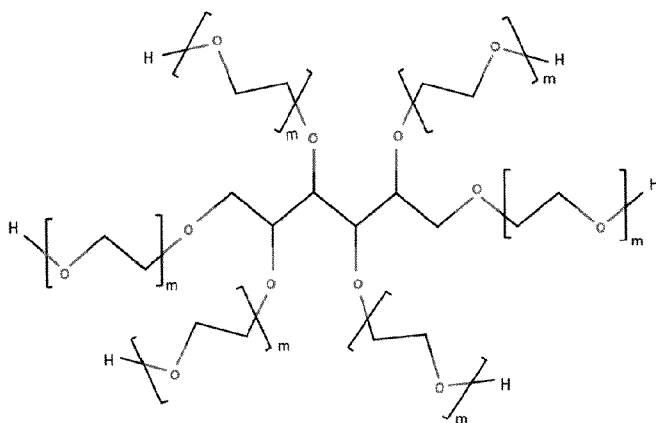
En donde m es un entero entre 2 y 150.
R es H o un alquilo o PEG. Preferiblemente R es PEG.

Fórmula 1



en donde m es un entero entre 2 y 150 y p es 6.

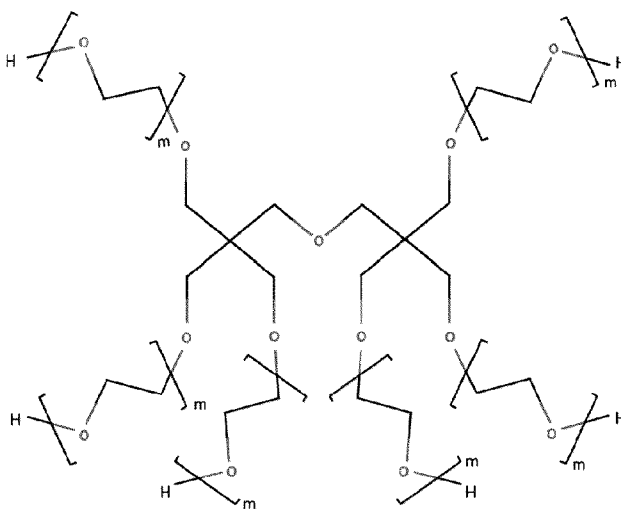
Fórmula 2



En donde m es un entero entre 2 y 150.

Fórmula 3.

5



En donde m es un entero entre 2 y 150.

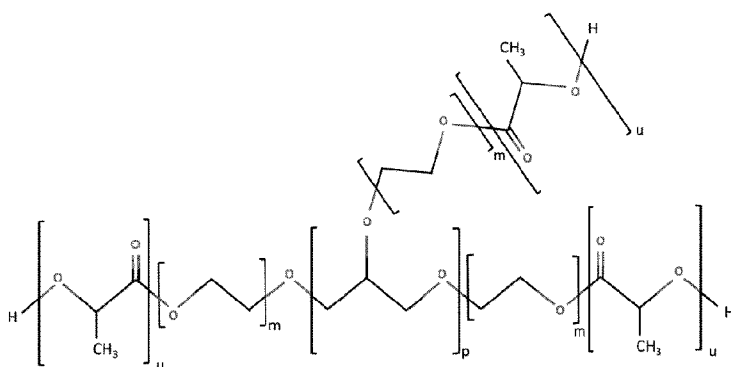
Fórmula 4

10

El copolímero multiramificado se puede obtener haciendo reaccionar un poliéter multiramificado como se definió anteriormente con D,L-lactida. El copolímero multiramificado puede obtenerse mediante polimerización por apertura de anillo de la D,L-lactida iniciada por el poliéter multiramificado.

15

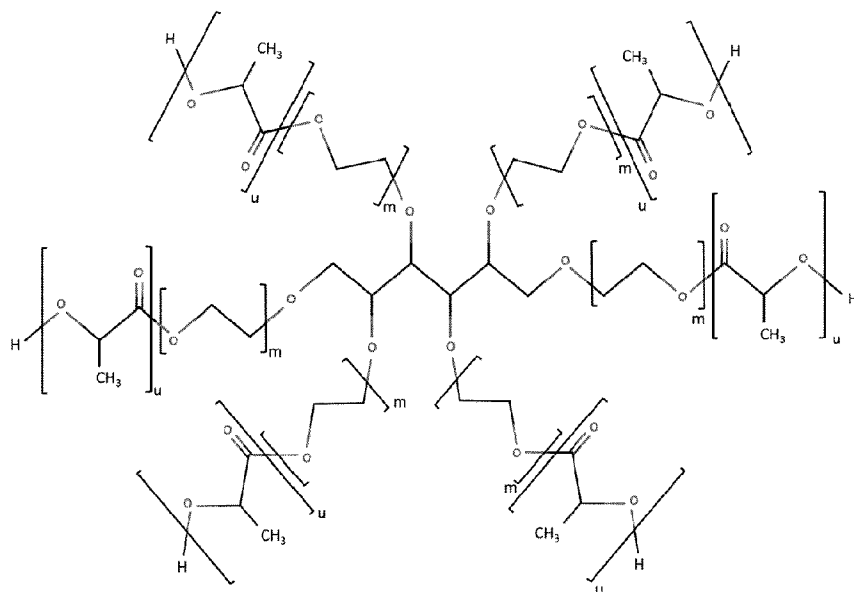
En una realización preferida, el copolímero multiramificado tiene la Fórmula 5 o la Fórmula 6 o la Fórmula 7 o la Fórmula 8:



20

en donde u es un entero entre 4 a 200 y m es un entero entre 2 y 150.

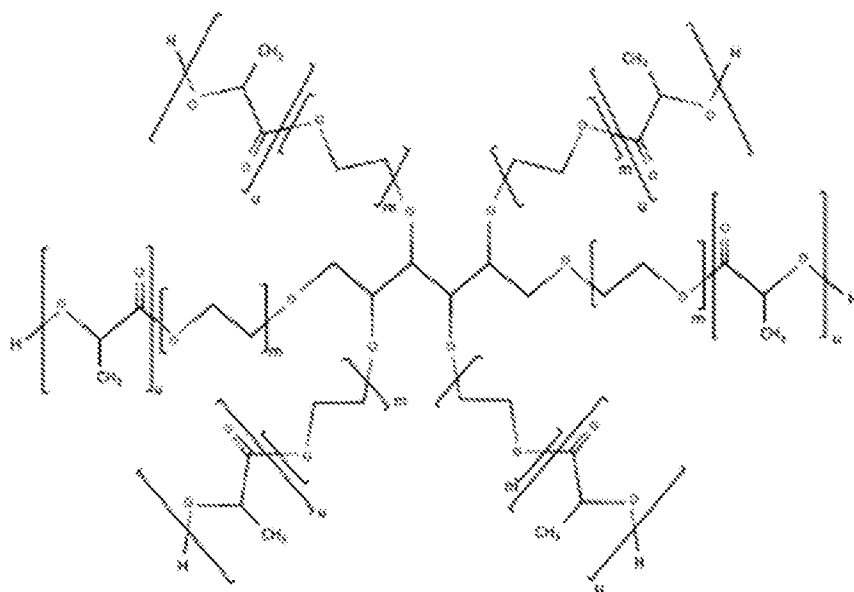
Fórmula 5



5

en donde u es un entero entre 4 a 200, m es un entero entre 2 y 150 y p es 6.

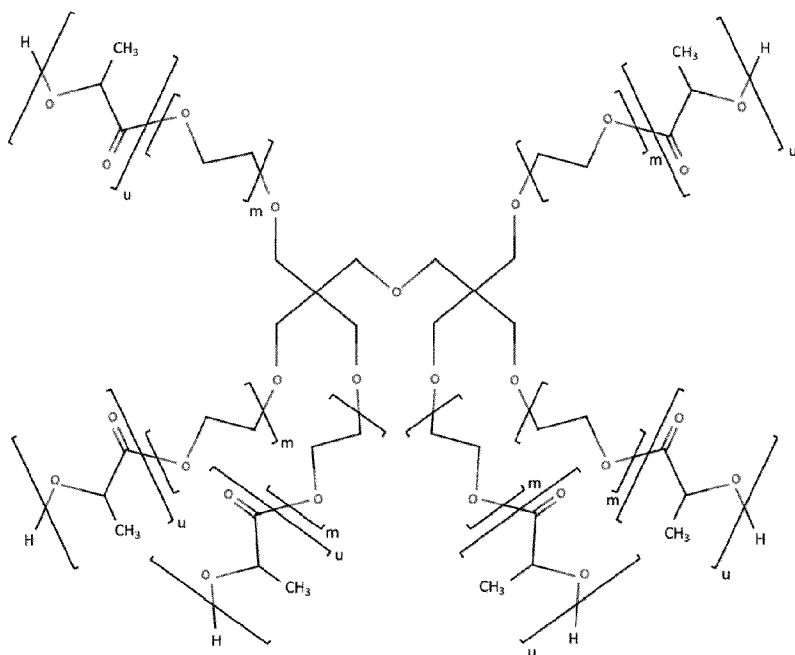
Fórmula 6.



10

en donde u es un entero entre 4 a 200 y m es un entero entre 2 y 150.

Fórmula 7



en donde u es un entero entre 4 a 200 y m es un entero entre 2 y 150 .

Fórmula 8.

5

En realizaciones preferidas del copolímero multiramificado mencionado anteriormente de Fórmula 5, el núcleo de poliéter (es decir, el compuesto de Fórmula 5 menos los brazos de Pla) tiene un peso molecular de 2 kDa y la relación molar de unidad de repetición de éster a óxido de etileno es 2, 3 o 6.

10

En una realización, el número de unidades de repetición de éster en cada brazo está independientemente en el intervalo de 4 a 200.

15

En una realización preferida, el peso molecular del poliéter varía de 0,5 kDa a 10 kDa, opcionalmente de 1 kDa a 10 kDa, preferentemente de 2 kDa a 10 kDa, más preferentemente de 2 kDa a 5 kDa. En una realización adicional, el peso molecular del poliéster varía de 0,5 kDa a 2 kDa.

20

En realizaciones preferidas, la proporción molar de unidad de repetición de éster a óxido de etileno del copolímero multiramificado en la composición es de 1 a 10, preferentemente de 2 a 6.

25

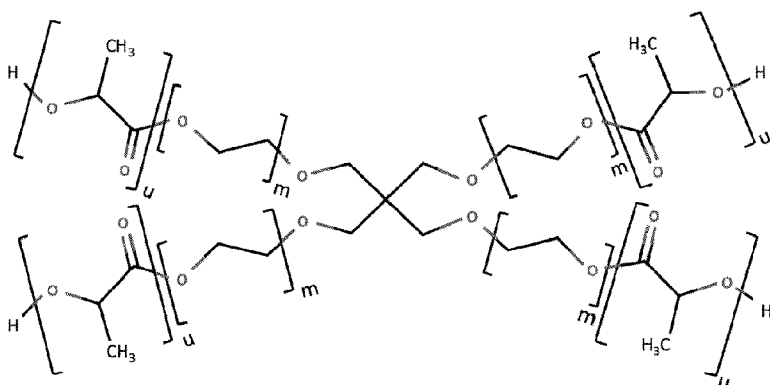
En una realización adicional, la composición de la invención puede comprender uno o más copolímeros multiramificados biodegradables adicionales como se definió anteriormente. Proporcionar una composición que comprende dos o más copolímeros multiramificados proporciona un medio adicional para modular la liberación de un agente farmacéuticamente activo. Se pueden proporcionar diferentes combinaciones de los copolímeros multiramificados, y se pueden alterar las cantidades relativas de los dos o más copolímeros multiramificados. Esto permite controlar el perfil de liberación del agente farmacéuticamente activo.

30

En una realización, la composición comprende un primer copolímero multi-ramificado biodegradable como se definió anteriormente y un segundo copolímero multi-ramificado biodegradable diferente como se definió anteriormente, opcionalmente en donde el primer copolímero multi-ramificado biodegradable está presente en una cantidad de 15 a 25 (% p/p), opcionalmente 18 a 20 (% p/p) y el segundo copolímero multi-ramificado biodegradable está presente en una cantidad de 15 a 25 (% p/p), opcionalmente 18 a 20 (% p/p) de la composición total.

35

En una modalidad, el primer y segundo copolímeros multiramificados biodegradables tienen cada uno una estructura de acuerdo con la Fórmula 5:



en donde u es un número entero entre 4 y 200 y m es un número entero entre 2 y 150;

5 y en donde el primer copolímero multiramificado biodegradable tiene un núcleo de poliéter que tiene un peso molecular de 2 kDa y la proporción molar de unidad de repetición de éster a óxido de etileno es 2;

y en donde el segundo copolímero multiramificado biodegradable tiene un núcleo de poliéter que tiene un peso molecular de 2 kDa y la proporción molar de unidad de repetición de éster a óxido de etileno es 6;0

10 el primer copolímero multiramificado biodegradable tiene un núcleo de poliéter que tiene un peso molecular de 5 kDa y la proporción molar de unidad de repetición de éster a óxido de etileno es 2;

15 y en donde el segundo copolímero multiramificado biodegradable tiene un núcleo de poliéter que tiene un peso molecular de 2 kDa y la proporción molar de unidad de repetición de éster a óxido de etileno es 6.

En una realización alternativa de la invención, la composición comprende además un copolímero tribloque biodegradable que tiene la fórmula:

20 $Av-Bw-Ax$

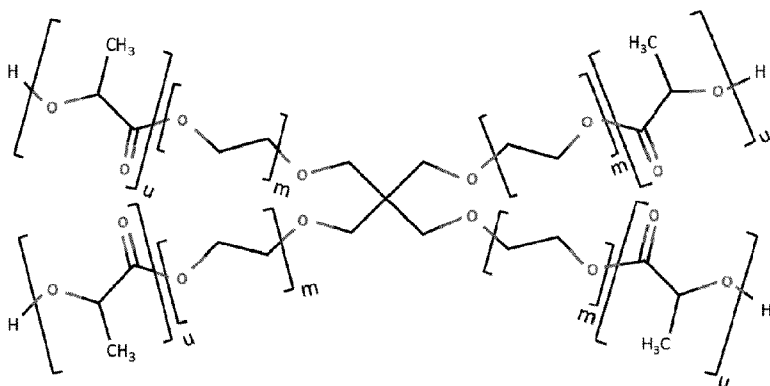
en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol y v y x son el número de unidades de repetición que varían de 1 a 3000 y w es el número de unidades de repetición que varían de 3 a 300 y $v=x$ o $v \neq x$.

25 La combinación de un copolímero multiramificado con un copolímero tribloque lineal conduce a una opción adicional para modular la liberación de un ingrediente farmacéuticamente activo.

Típicamente, la masa de la cadena de polietilenglicol en el copolímero tribloque varía de 180 Da a 12 kDa o 194 Da a 12 kDa o 200 Da a 12 kDa o de 100 Da a 4 kDa, preferentemente de 1 kDa a 2 kDa.

30 Típicamente, la proporción molar de la unidad de repetición de éster a la unidad de repetición de óxido de etileno en el copolímero tribloque es de 0,5 a 22,3, opcionalmente de 0,5 a 10, preferentemente de 0,5 a 3,5.

35 En una realización preferida, el copolímero tribloque tiene una cadena de polietilenglicol que tiene una masa de 1 kDa y tiene una proporción molar de la unidad de repetición de éster a la unidad de repetición de óxido de etileno de 4, y los copolímeros multiramificados tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula 5:



en donde u es un número entero entre 4 y 200 y m es un número entero entre 2 y 150; que tiene un núcleo de poliéter que tiene un peso molecular de 2 kDa y la proporción molar de unidad de repetición de éster a óxido de etileno es 3; o

en donde el copolímero tribloque tiene una cadena de polietilenglicol que tiene una masa de 2 kDa y tiene una proporción molar de la unidad de repetición de éster a la unidad de repetición de óxido de etileno de 2, y los copolímeros multi-ramificados tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula 5 que tiene un núcleo de poliéter que tiene un peso molecular de 2 kDa y la proporción molar de la unidad de repetición de éster a óxido de etileno es 2; o

en donde el copolímero tribloque tiene una cadena de polietilenglicol que tiene una masa de 2 kDa y tiene una proporción molar de la unidad de repetición de éster a la unidad de repetición de óxido de etileno de 2, y los copolímeros multi-ramificados tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula 5 que tiene un núcleo de poliéter que tiene un peso molecular de 2 kDa y la proporción molar de la unidad de repetición de éster a óxido de etileno es 6;

opcionalmente en donde el copolímero multi-ramificado está presente en una cantidad de 15 a 25 (% p/p), opcionalmente 18 a 20 (% p/p) de la composición total y el copolímero tribloque está presente en una cantidad de 15 a 25 (% p/p), opcionalmente 18 a 20 (% p/p) de la composición total.

En una modalidad alternativa adicional, la composición comprende además 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 3000.

La combinación de un copolímero multiramificado con un copolímero dibloque lineal proporciona una opción adicional para modular la liberación de un ingrediente farmacéuticamente activo.

En una modalidad, el peso molecular de la cadena de polietilenglicol con protección terminal del copolímero dibloque varía de 100 Da a 10 kDa o 164 Da a 2 kDa, preferentemente de 1 kDa a 2 kDa.

En una modalidad, la proporción molar de la unidad de repetición de éster a la unidad de repetición de óxido de etileno en el copolímero dibloque es de 0,8 a 15, opcionalmente de 1 a 10.

Típicamente, el poliéster A en el copolímero tribloque o dibloque se selecciona del grupo de, ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico, policaprolactona, adipato de polietileno, polihidroxiálcanoato, poli(ϵ -caprolactona-co-láctido) (PCLA), poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) y mezclas de los mismos y opcionalmente en donde el polietilenglicol protegido terminalmente es metoxi polietilenglicol. Preferentemente, el poliéster A es ácido poliláctico.

En una realización de la invención, la composición comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable es un disolvente orgánico, opcionalmente en donde el disolvente orgánico es un disolvente orgánico biocompatible, opcionalmente en donde la cantidad de dicho vehículo es al menos 25 %, o al menos 35 % (% p/p) de la composición total. Preferentemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable se selecciona 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, glicofulol y mezclas de los mismos.

En una modalidad, el ingrediente farmacéuticamente activo es hidrófobo. Por esto se entiende un ingrediente activo farmacéutico que tiene valores $\log P$ o $\log D$ positivos y solubilidad acuosa a pH fisiológico (pH 7,0 a 7,4) por debajo de 1 mg/ml.

En una realización preferida, el ingrediente farmacéuticamente activo es meloxicam, bupivacaína, tamsulosina, octreotida, tadalafilo, empagliflozina, tenofovir, liotironina o combinaciones de los mismos.

En una 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.

En una realización preferida, la composición es un líquido inyectable.

En una realizaci3nd, el cop3l3mero multiramificado est3 presente en una cantidad de 2 % a 80 %, opcionalmente 2 % a 70 %, opcionalmente 2 % a 60 %, opcionalmente 10 % a 60 %, opcionalmente 10 % a 50 %, opcionalmente 20 % a 40 %, opcionalmente 20 % a 35 %, opcionalmente 30% a 50 % (% p/p) de la composici3n total.

5 En una modalidad, la composici3n es como se define en la Tabla 1 o la Tabla 4 (excluyendo los ejemplos comparativos).

T3picamente, la liberaci3n de al menos un ingrediente farmac3uticamente activo puede ser modulada por la composici3n.

10 En una modalidad, la composici3n es adecuada para administrar un ingrediente farmac3uticamente activo a un sujeto durante al menos 1 d3a, opcionalmente al menos 3 d3as, opcionalmente al menos 7 d3as, opcionalmente al menos 30 d3as, opcionalmente al menos 90 d3as, opcionalmente al menos 1 a3o.

15 Tambi3n se describe el uso de la composici3n farmac3utica como se defini3 anteriormente para modular la cin3tica de liberaci3n de al menos un ingrediente activo.

20 En un aspecto adicional, la presente invenci3n proporciona un m3todo para producir una composici3n farmac3utica como se defini3 anteriormente, dicho m3todo comprende disolver un cop3l3mero multi-ramificado como se defini3 anteriormente en un veh3culo farmac3uticamente aceptable, tal como un disolvente. En una modalidad, el m3todo comprende adem3s agregar un ingrediente farmac3uticamente activo a la composici3n.

25 En un aspecto adicional, la invenci3n proporciona un dep3sito biorreabsorbible que se produce ex vivo poniendo en contacto la composici3n como se defini3 anteriormente con un medio acuoso, agua o fluido corporal. El dep3sito es biorreabsorbible en el sentido de que el resto Pla se degrada in vivo, y que el PEG es asimilado por el cuerpo y excretado.

30 Tambi3n se describe un m3todo para la liberaci3n controlada de un ingrediente farmac3uticamente activo que comprende administrar la composici3n como se defini3 anteriormente y permitir que se forme un dep3sito *in situ* de intercambio de disolventes *in vivo*.

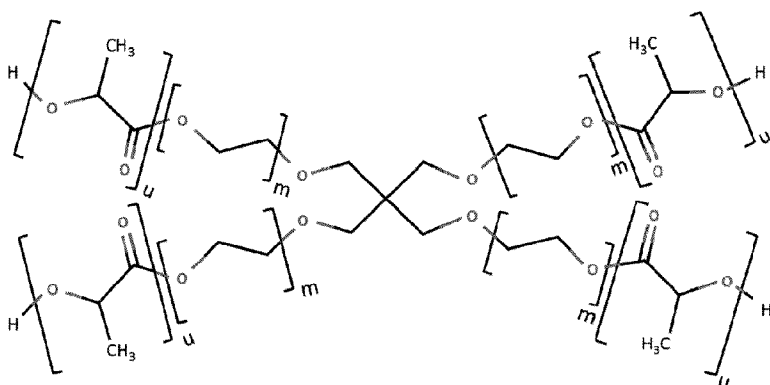
DESCRIPCI3N DETALLADA

35 Tal como se usa en este documento, el t3rmino "biodegradable" o "biorreabsorbible" significa que los cop3l3meros de bloque se someten a hidr3lisis in vivo para formar su PEG constituyente (m) y olig3meros o mon3meros o unidades de repetic3n derivadas del bloque de poli3ster. Por ejemplo, el PLA se somete a hidr3lisis para formar 3cido l3ctico. El resultado del proceso de hidr3lisis conduce a una p3rdida progresiva de masa del dep3sito y, en 3ltima instancia, a su desaparici3n.

40 El t3rmino "cop3l3mero multiramificado" significa un pol3mero con al menos tres brazos de poli3ster unidos a un n3cleo central que comprende un poli3ter como se define en la reivindicaci3n 1 o la reivindicaci3n 3. Los brazos de poli3ster pueden denominarse "ramas", "brazos" o "cadenas". El t3rmino "cop3l3mero multiramificado" tiene el mismo significado que el t3rmino "pol3mero en estrella" o "pol3mero en forma de estrella" o "cop3l3mero de m3ltiples brazos" y estos t3rminos se usan indistintamente en todas partes.

45 T3picamente, el peso molecular del poli3ter es 10 kDa o menos, preferentemente 5 kDa o menos, 4 kDa o menos, 3 kDa o menos, o 2 kDa o menos, o 1 kDa o menos o 0.5 kDa o menos. Preferentemente, el poli3ter tiene un peso molecular de al menos 0,2 kDa, o al menos 0,5 kDa.

50 T3picamente, el cop3l3mero multiramificado es de f3rmula $A(B)_n$ en donde A representa el n3cleo central y B representa los brazos de poli3ter y n es un n3mero entero de al menos 3. En realizaciones de la invenci3n, n es al menos 4, o al menos 6, o al menos 8. Preferentemente, n es 4. A continuaci3n se proporciona un ejemplo de la estructura de un cop3l3mero de bloques de PEG-PLA multiramificado con $n = 4$.

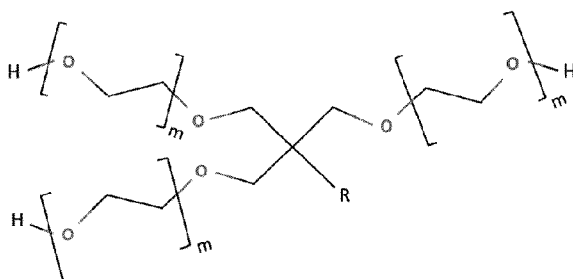
**Formula 5**

Las letras m y u corresponden al número de unidades de repetición de óxido de etileno y ácido láctico que constituyen cada bloque respectivamente.

Un poliol es un compuesto orgánico que comprende una pluralidad de grupos hidroxilo. Típicamente, el poliol tiene al menos tres grupos hidroxilo. Típicamente, el poliol es un hidrocarburo funcionalizado con al menos tres grupos hidroxilo, por ejemplo, 3, 4, 5, 6 u 8 grupos hidroxilo. El poliol también puede comprender uno o más grupos éter. Típicamente, el poliol es pentaeritritol (PE), dipentaeritritol (DPE), trimetilolpropano (TMP), glicerol, hexaglicerol, eritritol, xilitol, di(trimetilolpropano) (diTMP), sorbitol o inositol.

Un poliéter es un compuesto orgánico que comprende una pluralidad de grupos éter.

El poliéter multiramificado es derivable de polietilenglicol (PEG) y un poliol. Por ejemplo, el poliéter multiramificado puede formarse por reacción de óxido de etileno con un poliol. El poliéter multiramificado puede denominarse PEG en forma de estrella. El óxido de etileno reacciona con un grupo hidroxilo de un poliol para formar un brazo de PEG. Por ejemplo, el pentaeritritol se puede hacer reaccionar con óxido de etileno para formar el poliéter de cuatro o tres brazos o cuatro o tres ramificados que se establece a continuación en la Fórmula 1.

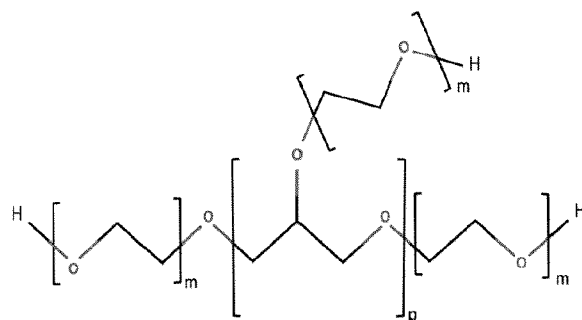


en donde m es un entero entre 2 y 150.

R es H o alquilo o PEG.

Fórmula 1

En una modalidad alternativa, el poliéter multiramificado es un poliéter de ocho brazos u ocho ramificados (p=6) como se establece a continuación en la Fórmula 2.

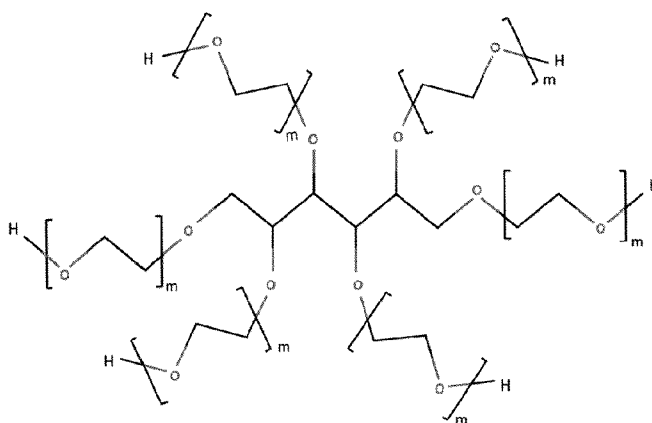


En donde m es un entero entre 2 y 150 y p es 6.

Fórmula 2.

5

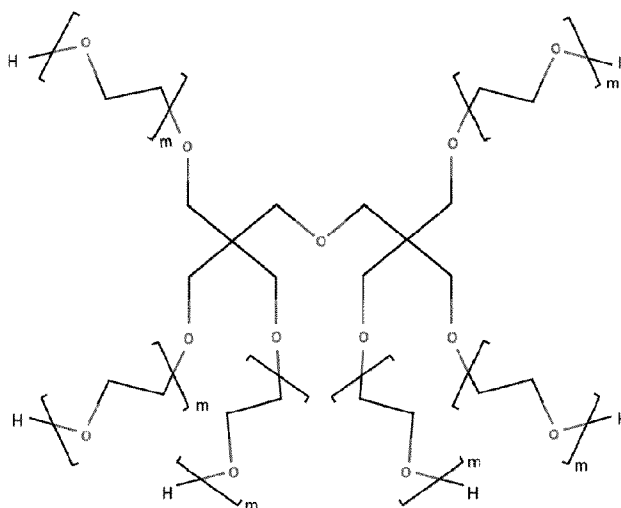
En una modalidad alternativa, el poliéter multiramificado es un poliéter de seis brazos o seis ramificados como se establece a continuación en la Fórmula 3 y la fórmula 4.



en donde m es un entero entre 2 y 150.

Fórmula 3.

10



En donde m es un entero entre 2 y 150.

Fórmula 4

15

Típicamente, cada rama del poliéter multi-ramificado tiene un grupo hidroxilo terminal, sin embargo, también se pueden contemplar otros grupos reactivos terminales capaces de reaccionar con un poliéster o monómeros o precursores de los mismos. El poliéster es PLA.

En una realización, el número de unidades de repetición de éster en cada brazo está independientemente en el intervalo de 4 a 200.

5 El término "inyección de depósito" significa 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 este documento, se forman in situ tras la inyección. Por lo tanto, las formulaciones se pueden preparar como soluciones o suspensiones y se pueden inyectar en el cuerpo.

10 Un "*depósito in situ*" es una masa sólida localizada formada por precipitación de la composición farmacéutica después de la inyección de la composición en el sujeto. La composición farmacéutica comprende un copolímero multiramificado que es sustancialmente insoluble en solución acuosa. Por lo tanto, cuando la composición farmacéutica entra en contacto con el entorno acuoso del cuerpo humano o animal, se produce una inversión de fase que hace que la composición cambie de un líquido a un sólido, es decir, se produce la precipitación de la composición, lo que conduce a la formación de un "*depósito in situ*".

15 Un "*depósito in situ*" se puede distinguir claramente de las formulaciones farmacéuticas de hidrogel descritas en la técnica anterior.

20 Los hidrogeles se pueden formar a partir de polímeros en estrella que comprenden un núcleo de poliéter y ramificaciones de PLA. Ciertos polímeros en estrella que comprenden un núcleo de poliéter y ramificaciones de PLA pueden formar micelas en solución acuosa. Los bloques externos de PLA hidrófobos se asocian con micelas vecinas para formar una red de micelas unidas o grandes agregados, dando lugar a geles bajo rangos específicos de temperatura y concentración. Los hidrogeles tienen redes tridimensionales que son capaces de absorber grandes cantidades de agua. Los polímeros que componen los hidrogeles son solubles en solución acuosa. Por el contrario, los polímeros multi-ramificados utilizados en la presente invención son sustancialmente insolubles en solución acuosa. Las composiciones farmacéuticas de la invención están libres de agua, o sustancialmente libres de agua. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden menos de 0,5 % p/p de agua.

30 Típicamente, el copolímero multiramificado es sustancialmente insoluble en solución acuosa. Típicamente, esto significa que el copolímero multi-ramificado tiene menos de 15 mg/l, opcionalmente menos de 10 mg/ml, menos de 5 mg/ml, menos de 2 mg/ml, opcionalmente menos de 1 mg/ml de solubilidad en solución acuosa. Típicamente, la solubilidad se mide a 37 °C.

35 En una realización preferida, la solubilidad del copolímero multiramificado en agua se determinó de la siguiente manera:

40 Se colocaron 500 mg de copolímero en un vial vacío de 20 ml. Se añadieron 5 ml de agua ultrapura, el vial se puso a 37 °C bajo agitación vortical continua durante 2 horas. A continuación, el vial se centrifugó 10 min a 3000 rpm. El sobrenadante se transfirió a otro vial de peso conocido que se colocó a -80 °C durante la noche, antes de la liofilización durante 24 h. La cantidad de copolímero solubilizado se determinó como la diferencia de peso del vial vacío y el liofilizado.

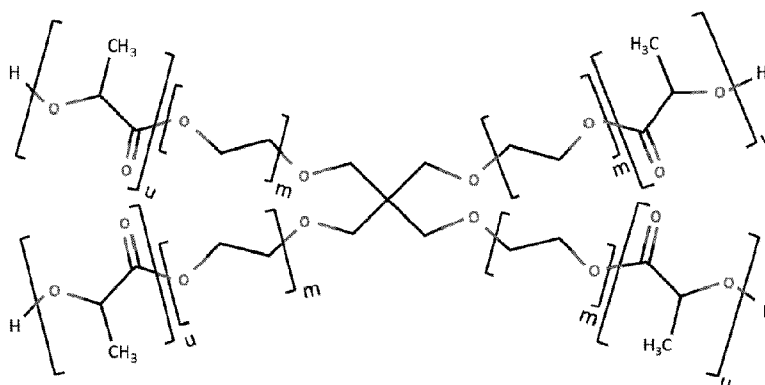
45 Los hidrogeles sensibles a la temperatura, o termogeles como se describe en la técnica anterior, son típicamente sólidos en un intervalo de temperatura estrecho específico, por ejemplo, de 30 a 35 °C, y esta solidificación es reversible. Por el contrario, el depósito *in situ* formado en la presente invención es sólido cuando se inyecta en un intervalo de temperatura mucho más amplio, por ejemplo, de 20 °C a 37 °C.

Además, se ha demostrado que los hidrogeles basados en PEG y PLA funcionan como formulaciones de liberación sostenida durante hasta alrededor de 6 meses. Por el contrario, el depósito formado por la composición de la presente invención permite la liberación del API durante un período más largo.

50 En una realización adicional, la composición de la invención puede comprender uno o más copolímeros multiramificados biodegradables adicionales como se definió anteriormente. Proporcionar una composición que comprende dos o más copolímeros multiramificados proporciona un medio adicional para modular la liberación de un agente farmacéuticamente activo. Se pueden proporcionar diferentes combinaciones de los copolímeros multiramificados, y se pueden alterar las cantidades relativas de los dos o más copolímeros multiramificados.

55 En una realización, la composición comprende un primer copolímero multiramificado biodegradable como se definió anteriormente y un segundo copolímero multiramificado biodegradable diferente como se definió anteriormente. El primer copolímero multiramificado biodegradable puede estar presente en una cantidad de 15 a 25 (% p/p) y el segundo copolímero multiramificado biodegradable puede estar presente en una cantidad de 15 a 25 (% p/p) de la composición total.

60 En una modalidad, el primer y segundo copolímeros multiramificados biodegradables tienen cada uno una estructura de acuerdo con la Fórmula 5:



5 en donde u es un número entero entre 4 y 200 y m es un número entero entre 2 y 150;

y en donde el primer copolímero multiramificado biodegradable tiene un núcleo de poliéter que tiene un peso molecular de 2 kDa y la proporción molar de unidad de repetición de éster a óxido de etileno es 2;

10 y en donde el segundo copolímero multiramificado biodegradable tiene un núcleo de poliéter que tiene un peso molecular de 2 kDa y la proporción molar de unidad de repetición de éster a óxido de etileno es 6;

el primer copolímero multiramificado biodegradable tiene un núcleo de poliéter que tiene un peso molecular de 5 kDa y la proporción molar de unidad de repetición de éster a óxido de etileno es 2;

15 y en donde el segundo copolímero multiramificado biodegradable tiene un núcleo de poliéter que tiene un peso molecular de 2 kDa y la proporción molar de unidad de repetición de éster a óxido de etileno es 6.

20 En una realización alternativa de la invención, la composición comprende además un copolímero tribloque biodegradable que tiene la fórmula:



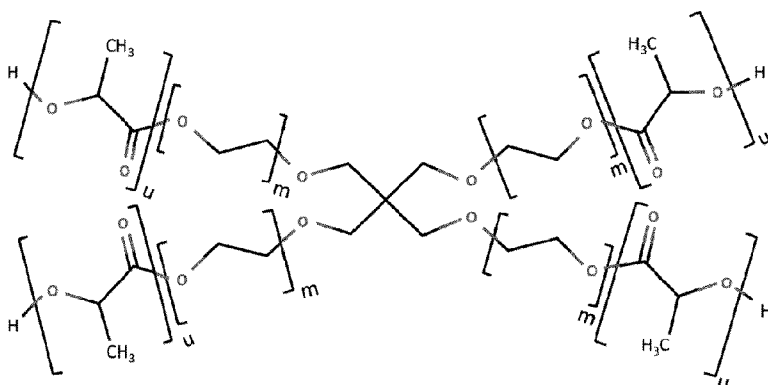
25 en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol y v y x son el número de unidades de repetición que varían de 1 a 3000 y w es el número de unidades de repetición que varían de 3 a 300 y $v=x$ o $v \neq x$.

La combinación de un copolímero multiramificado con un copolímero tribloque lineal conduce a una opción adicional para modular la liberación de un ingrediente farmacéuticamente activo.

30 Típicamente, la masa de la cadena de polietilenglicol en el copolímero tribloque varía de 180 Da a 12 kDa o 194 Da a 12 kDa o 200 Da a 12 kDa o de 100 Da a 4 kDa, preferentemente de 1 kDa a 2 kDa.

Típicamente, la proporción molar de la unidad de repetición de éster a la unidad de repetición de óxido de etileno en el copolímero tribloque es de 0,5 a 22,3, opcionalmente de 0,5 a 10, preferentemente de 0,5 a 3,5.

35 En una realización preferida, el copolímero tribloque tiene una cadena de polietilenglicol que tiene una masa de 1 kDa y tiene una proporción molar de la unidad de repetición de éster a la unidad de repetición de óxido de etileno de 4, y los copolímeros multiramificados tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula 5:



40

en donde u es un número entero entre 4 y 200 y m es un número entero entre 2 y 150; que tiene un núcleo de poliéter que tiene un peso molecular de 2 kDa y la proporción molar de unidad de repetición de éster a óxido de etileno es 3; o

en donde el copolímero tribloque tiene una cadena de polietilenglicol que tiene una masa de 2 kDa y tiene una proporción molar de la unidad de repetición de éster a la unidad de repetición de óxido de etileno de 2, y los copolímeros multi-ramificados tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula 5 que tiene un núcleo de poliéter que tiene un peso molecular de 2 kDa y la proporción molar de la unidad de repetición de éster a óxido de etileno es 2; o

en donde el copolímero tribloque tiene una cadena de polietilenglicol que tiene una masa de 2 kDa y tiene una proporción molar de la unidad de repetición de éster a la unidad de repetición de óxido de etileno de 2, y los copolímeros multi-ramificados tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula 5 que tiene un núcleo de poliéter que tiene un peso molecular de 2 kDa y la proporción molar de la unidad de repetición de éster a óxido de etileno es 6;

opcionalmente en donde el copolímero multi-ramificado está presente en una cantidad de 15 a 25 (% p/p) de la composición total y el copolímero tribloque está presente en una cantidad de 15 a 25 (% p/p) de la composición total.

En una modalidad alternativa adicional, la composición comprende además 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 3000.

Por "polietilenglicol recubierto en los extremos" (cPEG) se refiere a PEG en los que se hace reaccionar un grupo hidroxilo terminal e incluye PEG recubiertos con alcoxi, PEG recubiertos con uretano, PEG recubiertos con éster y compuestos similares. El grupo de recubrimiento 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 recubierto en un extremo con lactida genera un copolímero dibloque de cPEG-PLA.

La combinación de un copolímero multiramificado con un copolímero dibloque lineal proporciona una opción adicional para modular la liberación de un ingrediente farmacéuticamente activo.

En una modalidad, el peso molecular de la cadena de polietilenglicol con protección terminal del copolímero dibloque varía de 100 Da a 10 kDa o 164 Da a 2 kDa, preferentemente de 1 kDa a 2 kDa.

En una modalidad, la proporción molar de la unidad de repetición de éster a la unidad de repetición de óxido de etileno en el copolímero dibloque es de 0,8 a 15, opcionalmente de 1 a 10.

Típicamente, el poliéster A en el copolímero tribloque o dibloque se selecciona del grupo de, ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico, policaprolactona, adipato de polietileno, polihidroxialcanoato, poli(ϵ -caprolactona-co-láctido) (PCLA), poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) y mezclas de los mismos y opcionalmente en donde el polietilenglicol protegido terminalmente es metoxi polietilenglicol. Preferentemente, el poliéster A es ácido poliláctico.

Los copolímeros lineales tribloque y dibloque adecuados para su uso en las composiciones de la invención se describen en WO2012/090070A1, WO2019016233A1, WO2019016234A1 y WO2019016236A1

En una realización de la invención, la composición comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable es un disolvente orgánico. El disolvente es típicamente un disolvente biocompatible. Preferentemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable se selecciona 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-pirrolidona (NMP), pirrolidona-2, tetraglicol, triacetina, tributirina, tripropionina, glicofuro y mezclas de los mismos. La cantidad de dicho vehículo es típicamente al menos 25 %, o al menos 35 % (% p/p) de la composición total.

La composición comprende al menos un ingrediente farmacéuticamente activo.

En una modalidad, el ingrediente farmacéuticamente activo es hidrófobo.

En una realización preferida, el ingrediente farmacéuticamente activo es meloxicam, bupivacaína, tamsulosina, octreotida, tadalafilo, empagliflozina, tenofovir, liotironina o combinaciones de los mismos.

En una 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.

5

En una realización preferida, la composición es un líquido inyectable.

10

En una realización, el copolímero multiramificado está presente en una cantidad de 2 % a 80 %, opcionalmente 2 % a 70 %, opcionalmente 2 % a 60 %, opcionalmente 10 % a 60 %, opcionalmente 10 % a 50 %, opcionalmente 20 % a 40 %, opcionalmente 20 % a 35 %, opcionalmente 30 % a 50 % (% p/p) de la composición total. Esta puede ser la cantidad de un solo copolímero multiramificado si solo está presente un copolímero multiramificado o la cantidad total de copolímero multiramificado si están presentes dos o más copolímeros multiramificados. Si está presente un copolímero dibloque o tribloque, la cantidad del copolímero multiramificado se altera preferentemente de modo que la cantidad total de copolímero permanezca sustancialmente constante.

15

Típicamente, la proporción molar de unidad de repetición de éster a óxido de etileno en la composición es de 1 a 10, preferentemente de 2 a 6.

20

Típicamente, la liberación de al menos un ingrediente farmacéuticamente activo puede ser modulada por la composición.

En una modalidad, la composición es adecuada para administrar un ingrediente farmacéuticamente 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.

25

También se describe el uso de la composición farmacéutica como se definió anteriormente para modular la cinética de liberación de al menos un ingrediente farmacéuticamente activo.

30

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para producir una composición farmacéutica como se definió anteriormente, dicho método comprende disolver un copolímero multiramificado como se definió anteriormente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y posteriormente agregar un ingrediente farmacéuticamente activo a la composición.

35

En un aspecto adicional, la invención proporciona un depósito biorreabsorbible que se produce *ex vivo* o *in situ* poniendo en contacto la composición como se definió anteriormente con un medio acuoso, agua o fluido corporal.

En un aspecto final, se proporciona un método para la liberación controlada de un ingrediente farmacéuticamente activo que comprende administrar la composición como se definió anteriormente a un sujeto y permitir que se forme un depósito *in situ in vivo*.

40

La composición farmacéutica es preferentemente adecuada para la administración parenteral. El término "administración parenteral" abarca intramuscular, intraperitoneal, intraabdominal, subcutánea, intravenosa e intraarterial. También abarca la administración intradérmica, intracavernosa, intravítrea, intracerebral, intratecal, epidural, intraarticular e intraósea.

45

El sujeto puede ser un animal o una planta. El término "animales" engloba a todos los miembros del Reino Animalia. El animal puede ser un animal humano o no humano.

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

50

"Ingrediente farmacéuticamente 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 este documento, incluye, de modo no limitante, sustancias fisiológica o farmacológicamente activas que actúan local o sistémicamente en el cuerpo de un animal o planta.

55

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

60

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.

Como se utiliza en el presente documento, "unidades repetidas" son las unidades recurrentes fundamentales de un polímero.

65

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

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

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

La abreviatura de "PCLA" se refiere a poli(ϵ -caprolactona-co-lactida).

La abreviatura "PE" se refiere a poliéster.

Los copolímeros han sido nombrados de la siguiente manera:

Los polímeros tribloque lineales descritos en este documento se etiquetaron como P_xR_y , donde x representa el peso molecular de la cadena de PEG en kDa e y es la relación molar de unidad de repetición de éster/óxido de etileno, por ejemplo, la proporción molar de ácido láctico/óxido de etileno (LA/EO) y permite el cálculo de la longitud de cadena de PLA dentro del copolímero.

Los polímeros dibloque lineales descritos en este documento se marcaron como dP_xR_y , donde x representa el peso molecular de la cadena de PEG en kDa e y es la proporción molar de monómero de éster/óxido de etileno, por ejemplo, la proporción molar de ácido láctico/óxido de etileno (LA/EO).

$sz-P_xR_y$ representa un copolímero de PEG-PLA en forma de estrella con brazos z . x e y proporcionan la misma información que en los copolímeros lineales, a saber, x representa el peso molecular del núcleo de poliéter formado a partir de la reacción de un poliol y PEG (a menudo denominado "PEG en forma de estrella") e y es la proporción molar de monómero de éster/óxido de etileno.

Como ejemplo, s_4-P_{2R6} es un copolímero en forma de estrella de 4 brazos con un bloque de PEG en estrella de 2 kDa con una proporción molar LA/EO global de 6.

La "inyectabilidad" de una formulación, como se usa en este documento, 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 aguja y similares. Estos parámetros pueden variar en función de al menos un ingrediente farmacéuticamente activo utilizado, o el método de administración deseado, tal como subcutáneo, intraocular, intraarticular y similares. Se pueden ajustar 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 de inyectabilidad aceptable puede ser de 0,1 N a 20 N con el método de medición descrito a continuación, siendo más preferida una inyectabilidad de 0,1 N a 10 N. Una inyectabilidad no óptima puede ser mayor de 20 N a 30 N. Las formulaciones son difícilmente 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 μ l de formulación a través de una jeringa de 1 ml, una aguja Terumo de 23G 1" con un caudal de 1 ml/min como se describe en el ejemplo 6.

"Viscosidad", por definición y como se usa en este documento, es una medida de la resistencia de un fluido al flujo y la deformación gradual por tensión de cizallamiento 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 μ l de 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 1 grado (CP25-1). El rango de trabajo es de 10 a 1000 s^{-1} . Después de agitarse con vórtex 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 21 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} .

Los fármacos y agentes biológicamente activos representativos que se utilizarán en la invención incluyen, sin limitación, péptidos, proteínas, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, agentes desensibilizantes, antígenos, vacunas, antígenos de la vacuna, 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, hormonas, esteroides androgénicos, estrógenos, agentes progestacionales, agentes humorales, prostaglandinas, analgésicos, corticosteroides, antiespasmódicos, antimaláricos, 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.

5 El ingrediente farmacéuticamente activo puede ser meloxicam, bupivacaína, tamsulosina, octreotida, tadalafilo, empagliflozina, tenofovir, liotironina o combinaciones de los mismos.

10 Se pueden utilizar combinaciones de fármacos en la composición biodegradable de administración de fármacos de la presente invención. Por ejemplo, si es necesario 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 forman parte de la presente invención.

15 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. Además, los medicamentos para el virus del mosaico del tabaco, la arruga del nabo, la enana amarilla de la cebada, la sandía de mancha anular y el virus del mosaico del pepino se pueden usar en la composición biodegradable de administración de fármacos de la invención.

20 Para los expertos en la técnica, en el sistema de administración descrito se pueden utilizar otros fármacos o agentes biológicamente activos que pueden liberarse en un entorno acuoso. Además, se pueden usar diversas formas de fármacos o agentes biológicamente activos. Estos incluyen, de modo no limitante, 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.

30 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 siempre que la solución o suspensión tenga una viscosidad que sea aceptable para la 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.

35 En la composición de administración de fármacos biodegradable de la presente invención, la cantidad farmacéuticamente eficaz se puede liberar 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 multiramificado.

40 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.

50 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.

La composición puede comprender además un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 El adyuvante se puede formular simultáneamente al mezclar 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.

60 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.

65 En una modalidad, 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), 2-pirrolidona, tetraglicol, triacetina, tributirina, tripropionina, glicofurol y mezclas de los mismos. En una modalidad, se pueden usar DMSO, NMP, tripropionina o mezclas de estos como disolventes.

Lista de abreviaturas:

5	DB	
		Dibloque (mPEG-PLA)
10	DMSO	
		Dimetilsulfóxido
	EO	
15		Óxido de etileno
	GPC	
20		Cromatografía de permeación en gel
	UPLC	
		Cromatografía líquida de ultra-rendimiento
25	KRT	
		Amortiguador Krebs-Ringer-Tris
30	LA	
		Ácido láctico
	mPEG	
35		metoxi-poli(etilenglicol)
	mPEG-PLA	
40		metoxi-poli(etilenglicol)-b-poli(ácido láctico)
	PBS	
		Solución salina amortiguadora de fosfato
45	PDI	
		Índice de polidispersidad
50	PEG	
		Polietilenglicol)
	PLA-PEG-PLA	
55		Poli(ácido láctico)-b-poli(etilenglicol)-b-poli(ácido láctico)
	Pla	
60		Poli(ácido láctico)
	TB	
		Tribloque (PLA-PEG-PLA)
65		

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra el porcentaje de liberación acumulada *in vitro* de meloxicam a lo largo del tiempo a partir de dos formulaciones diferentes: Formulación F396 (□) que contiene 40,00 % de copolímero tribloque P2R6 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO y formulación F397 (Δ) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R6 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vitro* se han realizado de acuerdo con la configuración 1 en la tabla 2, ejemplo 3. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1.

Los resultados indican que la formulación basada en copolímero en forma de estrella exhibe una cinética de liberación más lenta en comparación con la formulación basada en copolímero lineal con un peso molecular comparable y un contenido de copolímero total idéntico. De hecho, la formulación F397 muestra una cinética de liberación más lenta que la formulación F396.

La Figura 2 muestra los valores de inyectabilidad de las formulaciones F396 y F397. Los datos demuestran que para una carga idéntica de copolímero y un peso molecular comparable, la formulación basada en copolímero en forma de estrella tiene menor inyectabilidad que la formulación basada en copolímero lineal. Por lo tanto, los valores de inyectabilidad para la formulación F397 están por debajo de los de F396. La Tabla 3 presenta los detalles de los datos de inyectabilidad.

La Figura 3 presenta los valores de viscosidad de las formulaciones F396 y F397. Los datos muestran que para una carga idéntica de copolímero y un peso molecular comparable, la formulación basada en copolímero en forma de estrella tiene una viscosidad menor que la formulación basada en copolímero lineal. Por lo tanto, los valores de viscosidad de F397 están por debajo de los valores de viscosidad de F396. La Tabla 4 presenta los detalles de los datos de viscosidad.

La Figura 4 muestra el porcentaje de liberación acumulada *in vitro* de meloxicam a lo largo del tiempo a partir de dos formulaciones diferentes: Formulación F511 (O) que contiene 38,00 % de copolímero dibloque dP2R6 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 60,00 % de DMSO y formulación F397 (Δ) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R6 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vitro* se han realizado de acuerdo con la configuración 1 en la tabla 2, ejemplo 3. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1.

Los resultados indican que la formulación basada en copolímero en forma de estrella conduce a una cinética de liberación más lenta en comparación con la formulación basada en copolímero lineal con un peso molecular comparable y un contenido total de copolímero similar. De hecho, la formulación F397 muestra una cinética de liberación más lenta que la formulación F511.

La Figura 5 presenta los valores de inyectabilidad de la formulación F397 y la formulación F511. Los datos demuestran que para una carga similar de copolímero y un peso molecular comparable, ambas formulaciones tienen valores de inyectabilidad comparables. Por lo tanto, para una inyectabilidad similar, la formulación a base de copolímero en forma de estrella muestra una cinética de liberación más lenta. La Tabla 3 presenta los detalles de los datos de inyectabilidad.

La Figura 6 muestra los valores de viscosidad de las formulaciones F397 y F511. Los datos muestran que para una carga similar de copolímero y un peso molecular comparable, tanto la formulación basada en copolímero en forma de estrella como la formulación basada en copolímero lineal tienen valores de viscosidad similares. Por lo tanto, para valores de viscosidad similares, la formulación a base de copolímero en forma de estrella muestra una cinética de liberación más lenta. La Tabla 4 presenta los detalles de los datos de viscosidad.

La Figura 7 muestra el porcentaje de liberación acumulada *in vitro* de meloxicam a lo largo del tiempo a partir de dos formulaciones diferentes: Formulación F510 (◊) que contiene 61,00 % de copolímero dibloque dP2R1.5 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 37,00 % de DMSO y formulación F397 (Δ) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R6 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vitro* se han realizado de acuerdo con la configuración 1 en la tabla 2, ejemplo 3. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1.

Los datos muestran que la formulación a base de copolímero en forma de estrella conduce a una cinética de liberación más lenta en comparación con la de la formulación a base de copolímero lineal con una longitud de cadena de poliéster comparable por rama. De hecho, la formulación F397 muestra una cinética de liberación más lenta en comparación con la formulación F510.

La Figura 8 muestra los valores de inyectabilidad de las formulaciones F397 y F510. Los datos demuestran que para una inyectabilidad similar y una longitud de cadena de poliéster similar por rama, la formulación a base de copolímero en forma de estrella muestra una cinética de liberación más lenta. La Tabla 3 presenta los detalles de los datos de inyectabilidad.

La Figura 9 muestra los valores de viscosidad de las formulaciones F397 y F510. Los datos demuestran que para una viscosidad similar y una longitud de cadena de poliéster similar por rama, la formulación a base de copolímero en forma de estrella conduce a una cinética de liberación más lenta. La Tabla 4 presenta los detalles de los datos de viscosidad.

La Figura 10 muestra el porcentaje de liberación acumulada *in vitro* de meloxicam a lo largo del tiempo a partir de dos formulaciones diferentes: Formulación F391 (O) que contiene 40,00 % de copolímero tribloque P2R3.5 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO y formulación F451 (V) que contiene 47,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R3 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 51,00 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vitro* se han realizado de acuerdo con la configuración 1 en la tabla 2, ejemplo 3. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1.

Los resultados indican que la formulación basada en copolímero en forma de estrella conduce a una cinética de liberación más lenta en comparación con la formulación basada en copolímero lineal con un peso molecular comparable. De hecho, la formulación F451 muestra una cinética de liberación más lenta en comparación con la formulación F391.

La Figura 11 muestra los valores de inyectabilidad de las formulaciones F391 y F451. Los datos demuestran que para una inyectabilidad similar y un peso molecular similar, la formulación a base de copolímero en forma de estrella muestra una cinética de liberación más lenta. La Tabla 3 presenta los detalles de los datos de inyectabilidad.

La Figura 12 muestra los valores de viscosidad de F391 y F451. Los datos demuestran que para una viscosidad similar y un peso molecular similar, la formulación basada en copolímero en forma de estrella muestra una cinética de liberación más lenta que la de la formulación basada en copolímero lineal. La Tabla 4 presenta los detalles de los datos de viscosidad.

La Figura 13 muestra el porcentaje total de liberación acumulada *in vitro* de meloxicam a lo largo del tiempo de dos formulaciones diferentes: Formulación F449 (O) que contiene 45,00 % de copolímero dibloque dP2R3 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 53,00 % de DMSO y formulación F451 (V) que contiene 47,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R3 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 51,00 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vitro* se han realizado de acuerdo con la configuración 1 en la tabla 2, ejemplo 3. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1.

Los resultados indican que la formulación basada en copolímero en forma de estrella conduce a una cinética de liberación más lenta en comparación con la de la formulación basada en copolímero lineal con un peso molecular comparable. De hecho, la formulación F451 muestra una cinética de liberación más lenta en comparación con F449.

La Figura 14 presenta los valores de inyectabilidad de las formulaciones F449 y F451. Los datos demuestran que para una inyectabilidad más baja y un peso molecular similar, la formulación basada en copolímero en forma de estrella muestra una cinética de liberación más lenta que la de la formulación basada en copolímeros lineales. La Tabla 3 presenta los detalles de los datos de inyectabilidad.

La Figura 15 muestra los valores de viscosidad de las formulaciones F449 y F451. Los datos demuestran que con valores de viscosidad más bajos y peso molecular similar, la formulación basada en copolímero en forma de estrella conduce a una cinética de liberación más lenta que la de la formulación basada en copolímeros lineales. La Tabla 4 presenta los detalles de los datos de viscosidad.

La Figura 16 muestra el porcentaje de liberación acumulada *in vitro* de meloxicam a lo largo del tiempo de dos formulaciones diferentes: Formulación F509 (O) que contiene 68,00 % de copolímero dibloque dP2R0.8 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 30,00 % de DMSO y formulación F451 (V) que contiene 47,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R3 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 51,00 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vitro* se han realizado de acuerdo con la configuración 1 en la tabla 2, ejemplo 3. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1.

Los datos muestran que la formulación a base de copolímero en forma de estrella conduce a una cinética de liberación más lenta en comparación con la formulación a base de copolímeros lineales con una longitud de cadena de poliéster comparable por rama. De hecho, la formulación F451 muestra una cinética de liberación más lenta en comparación con F509.

La Figura 17 muestra los valores de inyectabilidad de las formulaciones F451 y F509. Los datos demuestran que para valores de inyectabilidad comparables y una longitud de cadena de poliéster similar por brazo, la formulación basada en copolímero en forma de estrella muestra una cinética de liberación más lenta en comparación con la de la formulación basada en copolímero lineal. La Tabla 3 presenta los detalles de los datos de inyectabilidad.

La Figura 18 presenta los valores de viscosidad de las formulaciones F451 y F509. Los datos demuestran que para una viscosidad comparable y una longitud de cadena de poliéster similar por brazo, la formulación basada en copolímero en forma de estrella muestra una cinética de liberación más lenta en comparación con la de la formulación basada en copolímero lineal. La Tabla 4 presenta los detalles de los datos de viscosidad.

La Figura 19 muestra el porcentaje de liberación acumulada *in vitro* de meloxicam a lo largo del tiempo de dos formulaciones diferentes: Formulación F388 (O) que contiene 40,00 % de copolímero tribloque P2R2 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO y formulación F389 (Δ) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R2 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vitro* se han

realizado de acuerdo con la configuración 1 en la tabla 2, ejemplo 3. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1.

5 Los resultados indican que la formulación basada en copolímero en forma de estrella exhibe una cinética de liberación más lenta en comparación con la de la formulación basada en copolímero lineal con un peso molecular comparable. La formulación F389 muestra una cinética de liberación más lenta que la formulación F388.

10 La Figura 20 presenta los valores de inyectabilidad de las formulaciones F388 y F389. Los datos demuestran que para un contenido de copolímero idéntico y un peso molecular comparable, la formulación basada en copolímero en forma de estrella muestra una menor inyectabilidad y una cinética de liberación más lenta en comparación con las de la formulación basada en copolímero lineal. La Tabla 3 presenta los detalles de los datos de inyectabilidad.

15 La Figura 21 presenta los valores de viscosidad de las formulaciones F388 y F389. Los datos demuestran que para el mismo contenido de copolímero y un peso molecular comparable, la formulación basada en copolímero en forma de estrella muestra una viscosidad más baja y una cinética de liberación más lenta en comparación con las de la formulación basada en copolímero lineal. La Tabla 4 presenta los detalles de los datos de viscosidad.

20 La Figura 22 muestra el porcentaje de liberación acumulada *in vitro* de meloxicam a lo largo del tiempo a partir de tres formulaciones diferentes: Formulación F483 (O) que contiene 44,00 % de copolímero tribloque P2R3.5 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 54,00 % de NMP; formulación F484 (□) que contiene 47,00 % de copolímero dibloque dP2R3 con 2,00% de ingrediente activo (API) y 51,00 % de NMP y formulación F489 (V) que contiene 51,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R3 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 47,00 % de NMP. Las pruebas de liberación *in vitro* se han realizado de acuerdo con la configuración 1 en la tabla 2, ejemplo 3. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1.

25 Los resultados indican que la formulación basada en copolímeros en forma de estrella conduce a una cinética de liberación más lenta en comparación con las formulaciones basadas en copolímeros lineales con un peso molecular comparable. De hecho, la formulación F489 muestra una cinética de liberación más lenta en comparación con F483 y F484.

30 La Figura 23 presenta los valores de inyectabilidad de las formulaciones F483, F484 y F489. Los datos demuestran que para una inyectabilidad idéntica y un peso molecular comparable, la formulación a base de copolímero en forma de estrella muestra una cinética de liberación más lenta en comparación con las formulaciones a base de copolímero lineal. La Tabla 3 presenta los detalles de los datos de inyectabilidad.

35 La Figura 24 presenta los valores de viscosidad de F483, F484 y F489. Los datos demuestran que para una viscosidad similar y un peso molecular comparable, la formulación a base de copolímero en forma de estrella muestra una cinética de liberación más lenta en comparación con las formulaciones a base de copolímero lineal. La Tabla 4 presenta los detalles de los datos de viscosidad.

40 La Figura 25 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación acumulada *in vitro* de meloxicam a lo largo del tiempo a partir de tres formulaciones diferentes: Formulación F485 (O) que contiene 22,00 % de copolímero tribloque P2R3.5 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 76,00 % de triacetina; formulación F486 (□) que contiene 24,00 % de copolímero dibloque dP2R3 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 74,00 % de triacetina y formulación F488 (V) que contiene 26,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R3 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 72,00 % de triacetina. Las pruebas de liberación *in vitro* se han realizado de acuerdo con la configuración 1 en la tabla 2, ejemplo 3. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1.

45 Los resultados indican que la formulación a base de copolímero en forma de estrella conduce a una cinética de liberación más lenta en comparación con las formulaciones a base de copolímero lineal con un peso molecular comparable. La formulación F488 muestra una cinética de liberación más lenta que F485 y F486.

50 La Figura 26 muestra el porcentaje total de liberación acumulada *in vitro* de meloxicam a lo largo del tiempo de tres formulaciones diferentes. Formulación F389 (◇) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R2 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO; formulación F405 (△) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R3 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO y formulación F397 (V) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R6 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vitro* se han realizado de acuerdo con la configuración 1 en la tabla 2, ejemplo 3. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1.

60 Los datos muestran que un aumento de la longitud de la cadena de Pla dentro del copolímero en forma de estrella conduce a una modulación de la cinética de liberación en formulaciones con el mismo contenido de copolímero. La formulación F397 muestra una cinética de liberación más lenta que F405 y F389. De manera similar, la formulación F405 muestra una cinética de liberación más lenta que F389.

65 La Figura 27 muestra el porcentaje de liberación acumulada *in vitro* de meloxicam a lo largo del tiempo de dos formulaciones diferentes: la formulación F389 (V) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R2 con

2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO y la formulación F402 (Δ) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P5R2 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vitro* se han realizado de acuerdo con la configuración 1 en la tabla 2, ejemplo 3. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1 a continuación.

Los datos muestran que el aumento de la longitud de la cadena de PEG dentro del copolímero en forma de estrella con una relación LA/EO fija conduce a un aumento de la velocidad de liberación para formulaciones con el mismo contenido de copolímero. La formulación F389 muestra una cinética de liberación más lenta en comparación con F402.

La Figura 28 presenta el porcentaje de liberación acumulada *in vitro* de meloxicam a lo largo del tiempo de dos formulaciones diferentes: Formulación F405 (Δ) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R3 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO y formulación F451 (V) que contiene 47,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R3 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 51,00 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vitro* se han realizado de acuerdo con la configuración 1 en la tabla 2, ejemplo 3. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1 a continuación.

Los datos muestran que un aumento del contenido de copolímero en forma de estrella conduce a una disminución de la velocidad de liberación. De hecho, la formulación F451 muestra una cinética de liberación más lenta en comparación con F405.

La Figura 29 presenta el porcentaje de liberación acumulada *in vitro* de bupivacaína a lo largo del tiempo a partir de dos formulaciones diferentes: Formulación F413 (O) que contiene 40,00 % de copolímero tribloque P2R6 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO y formulación F414 (Δ) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R6 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vitro* se han realizado de acuerdo con la configuración 1 en la tabla 2, ejemplo 3. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1 a continuación.

Los resultados indican que la formulación a base de copolímero en forma de estrella exhibe una cinética de liberación más lenta en comparación con la de las formulaciones a base de copolímero lineal que tienen un peso molecular comparable. De hecho, la formulación F414 muestra una cinética de liberación más lenta en comparación con la formulación F413.

La Figura 30 muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de meloxicam, bupivacaína y tamsulosina a lo largo del tiempo a partir de tres formulaciones diferentes: formulación F414 (Δ) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R6 con 2,00 % de bupivacaína y 58,00 % de DMSO; formulación F397 (O) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R6 con 2,00 % de meloxicam y 58,00 % de DMSO y formulación F460 (V) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R6 con 2,00 % de tamsulosina y 58,00 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vitro* se han realizado de acuerdo con la configuración 1 en la tabla 2, ejemplo 3. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1 a continuación.

Los datos muestran que es posible lograr una liberación sostenida a largo plazo de diferentes API utilizando las formulaciones basadas en copolímeros en forma de estrella descritas en la presente invención.

La Figura 31 es una gráfica que muestra el porcentaje total de liberación acumulada *in vitro* de meloxicam a lo largo del tiempo a partir de F397. La formulación F397 (O) contiene 40,00% de copolímero en forma de estrella s4-P2R6 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vitro* se han realizado de acuerdo con la configuración 1 en la tabla 2, ejemplo 3. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1 a continuación.

Los resultados demuestran que la formulación a base de copolímero en forma de estrella conduce a una liberación sostenida del fármaco hasta al menos 6 meses.

La Figura 32 muestra el porcentaje de liberación acumulada *in vitro* de tamsulosina a lo largo del tiempo de dos formulaciones diferentes: Formulación F463 (Δ) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R6 con 14,40 % de ingrediente activo (API) y 45,60 % de DMSO y formulación F460 (V) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R6 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vitro* se han realizado de acuerdo con la configuración 1 en la tabla 2, ejemplo 3. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1 a continuación.

Los resultados demuestran que las formulaciones a base de copolímero en forma de estrella permiten la liberación sostenida con dos cargas de API diferentes.

La Figura 33 muestra la tasa de liberación en microgramos por día de meloxicam a lo largo del tiempo a partir de cuatro formulaciones diferentes: Formulación F391 (O) que contiene 40,00 % de copolímero tribloque P2R3.5 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO; formulación F449 (\square) que contiene 45,00 % de copolímero dibloque dP2R3 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 53,00 % de DMSO; formulación F451 (Δ) que contiene 47,00 % de copolímero

en forma de estrella s4-P2R3 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 51,00 % de DMSO y formulación F397 (V) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R6 con 2,00% de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vitro* se han realizado de acuerdo con la configuración 1 en la tabla 2, ejemplo 3. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1.

Los resultados indican que las formulaciones a base de copolímero en forma de estrella conducen a una cinética de liberación más lenta en comparación con las de la formulación a base de copolímero lineal que tiene un peso molecular comparable. De hecho, las formulaciones F451 y F397 muestran una cinética de liberación más lenta en comparación con F391 y F449.

Se puede ver que la formulación a base de estrella F397 conduce a la tasa de liberación más lenta.

La Figura 34 es una gráfica que muestra la concentración plasmática de resto activo total expresada en nanogramos por mililitro de meloxicam a lo largo del tiempo a partir de las cuatro formulaciones diferentes mostradas en la Figura 33. Las pruebas de liberación *in vivo* se han realizado de acuerdo con la configuración 1 en la tabla 5, ejemplo 7.

Los resultados indican que, de acuerdo con lo observado *in vitro*, las formulaciones a base de copolímero en forma de estrella exhiben una cinética de liberación más lenta *in vivo* en comparación con las de una formulación a base de copolímero lineal con un peso molecular comparable. De hecho, las formulaciones F451 y F397 muestran una cinética de liberación más lenta en comparación con F391 y F449.

De manera similar a los resultados *in vitro*, se observó que la formulación a base de estrellas F397 conduce a la velocidad de liberación más lenta.

La Figura 35 presenta los valores de inyectabilidad de las formulaciones F391, F449, F451 y F397. Los datos demuestran que para una inyectabilidad similar (aprox. 20N), las formulaciones a base de copolímero en forma de estrella muestran una cinética de liberación más lenta en comparación con las formulaciones a base de copolímero lineal. La Tabla 3 presenta los detalles de los datos de inyectabilidad.

La Figura 36 muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de ácido láctico a lo largo del tiempo de dos formulaciones diferentes, como una medida de la degradación del copolímero PEG-PLA. Formulación F496 (O) que contiene 40,00 % de copolímero tribloque P2R2 con 2,00 % de tamsulosina y 58,00 % de DMSO y formulación F497 (□) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R2 con 2,00 % de tamsulosina y 58,00 % de DMSO. La cuantificación del ácido láctico se ha realizado de acuerdo con el ejemplo 4. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1 a continuación.

Los datos muestran que la formulación a base de copolímero lineal F496 conduce a una liberación constante de ácido láctico durante el período de tiempo. La formulación a base de copolímero en forma de estrella F497 conduce a una cinética de liberación de ácido láctico más lenta que F496 durante los 50 primeros días y luego la liberación se acelera hasta el final del período estudiado.

Por lo tanto, sorprendentemente, la formulación a base de copolímero en forma de estrella conduce a una degradación de depósito acelerada en comparación con la formulación a base de copolímero lineal.

La Figura 37 es una gráfica que muestra el porcentaje total de liberación acumulada *in vitro* de ácido láctico a lo largo del tiempo a partir de dos formulaciones diferentes: Formulación F498 (O) que contiene 40,00 % de copolímero dibloque dP2R3 con 2,00 % de tamsulosina y 58,00 % de DMSO y formulación F499 (□) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R3 con 2,00 % de tamsulosina y 58,00 % de DMSO. La cuantificación del ácido láctico se ha realizado de acuerdo con el ejemplo 4. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1 a continuación.

Los datos muestran que la formulación a base de copolímero lineal F498 conduce a una liberación lenta y casi constante de ácido láctico durante los 90 primeros días y luego la liberación se acelera hasta el final del período estudiado. La formulación a base de copolímero en forma de estrella F499 conduce a una cinética de liberación de ácido láctico más lenta que F498 durante los 50 primeros días y luego la liberación se acelera hasta el final del período estudiado. Por lo tanto, los depósitos de formulaciones basadas en copolímeros en forma de estrella experimentan una degradación de depósito acelerada en comparación con los depósitos hechos de formulaciones basadas en copolímeros lineales.

La Figura 38 muestra el porcentaje de liberación acumulada *in vitro* de meloxicam a lo largo del tiempo a partir de tres formulaciones diferentes: Formulación F389 (○) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R2 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO, formulación F401 (△) que contiene 20,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R6 y 20,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R2 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO y formulación F397 (◇) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R6 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vitro* se han realizado de acuerdo con la configuración 1 en la tabla 2, ejemplo 3. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1 a continuación.

Los resultados demuestran que la mezcla de dos copolímeros en forma de estrella en una composición de formulación conduce a un perfil de liberación modulado o mejorado.

5 La Figura 39 muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de meloxicam a lo largo del tiempo a partir de tres formulaciones diferentes: formulación F397 (O) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R6 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO, formulación F402 (V) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P5R2 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO y formulación F404 (□) que contiene 20,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R6 y 20,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P5R2 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vitro* se han realizado de acuerdo con la configuración 1 en la tabla 2, ejemplo 3. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1.

15 Los resultados demuestran que la mezcla de dos copolímeros en forma de estrella en una composición de formulación conduce a un perfil de liberación modulada.

La Figura 40 muestra el porcentaje de liberación acumulada *in vitro* de meloxicam a lo largo del tiempo a partir de tres formulaciones diferentes: Formulación F388 (◇) que contiene 40,00 % de copolímero lineal P2R2 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO, formulación F389 (O) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R2 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO y formulación F390 (□) que contiene 20,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R2 y 20,00 % de copolímero lineal P2R2 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vitro* se han realizado de acuerdo con la configuración 1 en la tabla 2, ejemplo 3. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1 a continuación.

25 Los datos muestran que la mezcla de copolímeros lineales y en forma de estrella en una composición de formulación puede conducir a un perfil de liberación modulada. Sorprendentemente, la formulación mixta basada en copolímero lineal y en forma de estrella conduce a un perfil de liberación optimizado en comparación con la formulación basada en copolímero lineal o en forma de estrella.

30 La Figura 41 muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de bupivacaína a lo largo del tiempo de tres formulaciones diferentes: formulación F407 (△) que contiene 40,00% de copolímero lineal P2R2 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO, formulación F408 (V) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R2 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO y formulación F409 (I) que contiene 20,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R2 y 20,00 % de copolímero lineal P2R2 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vitro* se han realizado de acuerdo con la configuración 1 en la tabla 2, ejemplo 3. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1 a continuación.

Los datos muestran que la mezcla de copolímeros lineales y en forma de estrella en una composición de formulación podría conducir a un perfil de liberación modulada. Por lo tanto, sorprendentemente, la formulación mixta basada en copolímero lineal y en forma de estrella conduce a un perfil de liberación optimizado en comparación con la formulación basada en copolímero lineal o en forma de estrella.

45 La Figura 42 muestra el porcentaje de liberación acumulada *in vitro* de meloxicam a lo largo del tiempo a partir de tres formulaciones diferentes: Formulación F388 (◇) que contiene 40,00 % de copolímero lineal P2R2 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO, formulación F397 (O) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R6 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO y formulación F399 (□) que contiene 20,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R6 y 20,00 % de copolímero lineal P2R2 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vitro* se han realizado de acuerdo con la configuración 1 en la tabla 2, ejemplo 3. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1.

50 Los datos muestran que la mezcla de copolímeros lineales y en forma de estrella en una composición de formulación puede conducir a un perfil de liberación modulada.

55 La Figura 43 muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de empagliflozina a lo largo del tiempo a partir de tres formulaciones diferentes: formulación F135 (△) que contiene 20,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R3 con 20,00 % de ingrediente activo (API) y 60,00 % de DMSO, formulación F136 (▼≡) que contiene 20,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R6 con 20,00 % de ingrediente activo (API) y 60,00 % de DMSO y formulación F137 (V) que contiene 30,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R6 con 20,00 % de ingrediente activo (API) y 50,00 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vitro* se han realizado de acuerdo con la configuración 2 en la tabla 2, ejemplo 3. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1 a continuación.

60 Los resultados demuestran que las formulaciones basadas en copolímeros en forma de estrella exhiben una cinética de liberación sostenida de empagliflozina a lo largo del tiempo. Los datos demuestran que la modificación de la relación R induce una modulación de los perfiles de liberación obtenidos. De hecho, la formulación F136 muestra una cinética de liberación más lenta que la formulación F135. Los datos muestran que el aumento del contenido total de copolímero

conduce a una modulación del perfil de liberación. F137 muestra una cinética de liberación más lenta que la formulación F136.

La Figura 44 es una gráfica que muestra el porcentaje total de liberación acumulada *in vitro* de tadalafilo a lo largo del tiempo de F47 y F48. La formulación F47 (Δ) contiene 25,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R6 con 20,00 % de ingrediente activo (API) y 55,00 % de DMSO. La formulación F48 (V) contiene 25,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R3 con 20,00 % de ingrediente activo (API) y 55,00 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vitro* se han realizado de acuerdo con la configuración 3 en la tabla 2, ejemplo 3. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1 a continuación.

Los datos muestran que las formulaciones basadas en copolímeros en forma de estrella permiten la liberación sostenida de tadalafilo a lo largo del tiempo. Los datos demuestran que la modificación de la relación R induce una modulación de los perfiles de liberación obtenidos. De hecho, la formulación F47 muestra una cinética de liberación más lenta que la formulación F48.

La Figura 45 es una gráfica que muestra el porcentaje total de liberación acumulada *in vitro* de estreptavidina a lo largo del tiempo a partir de F149. La formulación F149 (Δ) contiene 28,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R3 con 1,50 % de ingrediente activo (API) y 70,50 % de tripropionina. Las pruebas de liberación *in vitro* se han realizado de acuerdo con la configuración 4 en la tabla 2, ejemplo 3. Las formulaciones de copolímero de bloque específicas se exponen en la Tabla 1 a continuación.

Los datos muestran que las formulaciones basadas en copolímeros en forma de estrella permiten la liberación sostenida de estreptavidina a lo largo del tiempo.

La Figura 46 es una gráfica que muestra la concentración plasmática de resto activo total expresada en nanogramos por mililitro de tadalafilo a lo largo del tiempo para F48. La formulación F48 (V) contiene 25,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R3 con 20,00 % de ingrediente activo (API) y 55,00 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vivo* se han realizado de acuerdo con la configuración 2 en la tabla 5, ejemplo 7.

Los resultados indican que, de acuerdo con lo observado *in vitro*, la formulación permite la liberación sostenida de Tadalafilo a lo largo del tiempo *in vivo*.

La Figura 47 es una gráfica que muestra la concentración plasmática de resto activo total expresada en nanogramos por mililitro de meloxicam a lo largo del tiempo para la formulación F2. F2 (O) contiene 20,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R3, 20,00 % de copolímero tribloque P2R2 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 58,00 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vivo* se han realizado de acuerdo con la configuración 1 en la tabla 5, ejemplo 7.

Los resultados indican que la combinación de copolímero en forma de estrella y lineal en la formulación F2, condujo a un perfil de liberación sostenida de meloxicam a lo largo del tiempo *in vivo*.

La Figura 48 muestra el porcentaje de liberación acumulada *in vitro* de tenofovir a lo largo del tiempo a partir de dos formulaciones diferentes: Formulación F19 (Δ) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R3 con 19,00 % de ingrediente activo (API) y 41,00 % de DMSO y formulación F20 (∇) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R6 con 19,00 % de ingrediente activo (API) y 41,00 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vitro* se han realizado de acuerdo con la configuración 5 en la tabla 2, ejemplo 3.

Los resultados demuestran que las formulaciones basadas en copolímeros en forma de estrella permiten la liberación sostenida de tenofovir a lo largo del tiempo. Los datos demuestran que la modificación de la relación R induce una modulación de los perfiles de liberación obtenidos. De hecho, la formulación F20 muestra una cinética de liberación más lenta que la formulación F19.

La Figura 49 es una gráfica que muestra la concentración plasmática de resto activo total expresada en nanogramos por mililitro de octreotida a lo largo del tiempo para la formulación F145. F145 (O) contiene 28,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R3, 18,00 % de copolímero tribloque P1R4 con 0,70 % de ingrediente activo (API) y 53,30 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vivo* se han realizado de acuerdo con la configuración 3 en la tabla 5, ejemplo 7.

Los resultados indican que la combinación de copolímero en forma de estrella y lineal en la formulación F145, condujo a un perfil de liberación sostenida de octreotida a lo largo del tiempo *in vivo*.

La Figura 50 muestra el porcentaje de liberación acumulada *in vitro* de tenofovir a lo largo del tiempo a partir de dos formulaciones diferentes: Formulación F29 (V) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R3 con 0,10 % de ingrediente activo (API) y 59,90 % de DMSO y formulación F30 (O) que contiene 40,00 % de copolímero en forma de estrella s4-P2R6 con 0,10 % de ingrediente activo (API) y 59,90 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vitro* se han realizado de acuerdo con la configuración 6 en la tabla 2, ejemplo 3.

Los resultados demuestran que las formulaciones a base de copolímero en forma de estrella permiten la liberación sostenida de liotironina a lo largo del tiempo. Los datos demuestran que la modificación de la relación R induce una modulación de los perfiles de liberación obtenidos. De hecho, la formulación F29 muestra una cinética de liberación más lenta que la formulación F30.

La Figura 51 muestra el porcentaje de liberación acumulada *in vitro* de meloxicam a lo largo del tiempo de dos formulaciones diferentes: Formulación F521 (V) que contiene 55,00 % de copolímero en forma de estrella s3-P0.45R3 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 43,00 % de DMSO y formulación F522 (□) que contiene 55,00 % de copolímero en forma de estrella s3-P1 R3 con 2,00 % de ingrediente activo (API) y 43,00 % de DMSO. Las pruebas de liberación *in vitro* se han realizado de acuerdo con la configuración 1 en la tabla 2, ejemplo 3.

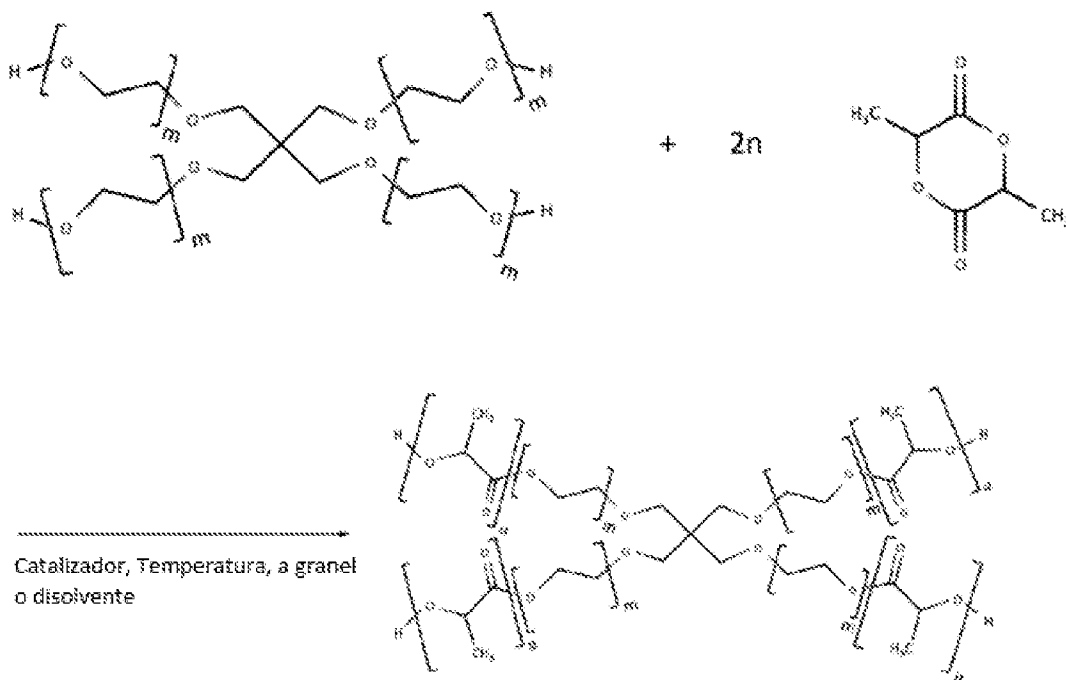
Los resultados demuestran que el aumento de la longitud de la cadena de PEG dentro del copolímero en forma de estrella con una relación LA/EO fija conduce a una velocidad de liberación modulada para formulaciones con el mismo contenido de copolímero. De hecho, la formulación F521 muestra una cinética de liberación más lenta que la formulación F522.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Materiales

Copolímeros de bloque en forma de estrella

A continuación se expone un esquema de reacción genérico para obtener PEG-PLA multiramificado como se usa en una composición farmacéutica de la invención. Las letras m y u describen el número de unidades repetitivas en cada bloque de PEG y PLA, respectivamente. Teniendo en cuenta la vía sintética y las condiciones experimentales, se supone que los polímeros de múltiples brazos son simétricos, y cada brazo muestra la misma estructura y composición. Se entenderá que, aunque en el esquema 1 a continuación, se utiliza un derivado de PEG de 4 brazos; se puede utilizar un esquema de reacción análogo con un PEG multiramificado que tiene un número diferente de brazos de PEG.



Los copolímeros de bloques multiramificados se sintetizaron mediante polimerización por apertura de anillo de D,L-lactida iniciada por poliéteres multiramificados denominados PEG multiramificados o Star-PEG (S.J. Buwalda et ál., Influence of amide versus ester linkages on the properties of eight-armed PEG-PLA star block copolymer hydrogels, Biomacromolecules 11 (2010) 224-232). Los PEG estrella están disponibles comercialmente, por ejemplo, en obras creativas de PEG, por ejemplo, PEG-OH de 4 brazos como se muestra en el esquema 1. Alternativamente, se puede formar PEG multiramificado mediante la reacción de óxido de etileno con un poliol.

El catalizador (tal como monómero/catalizador mol/mol es 10000) se añadió luego al star-PEG a 80 °C en un recipiente de reacción y se dejó agitar con el macroiniciador antes de añadir la cantidad apropiada de D,L-lactida (la cantidad de monómero se determina dependiendo de la proporción R objetivo). Para eliminar cualquier cantidad de agua en el sistema, la mezcla se secó adicionalmente mediante varios ciclos sucesivos de vacío y nitrógeno. A continuación, la mezcla de

reacción se calentó y se dejó reaccionar durante varias horas (hasta la conversión completa del monómero). Al final de la reacción de polimerización, el polímero se saca del recipiente de reacción y se deja enfriar. Luego, el polímero se purifica adicionalmente para eliminar cualquier monómero, catalizador y oligómeros sin reaccionar. Para ello, la mezcla de polímeros se disuelve en un disolvente apropiado, en concreto, acetona, y se deja disolver durante la noche. A continuación, la solución de polímero se precipita en un no disolvente del copolímero de bloques (es decir, etanol). Este paso se repite varias veces para asegurar la recuperación del polímero objetivo solamente. El polímero recogido se deja secar al vacío hasta que se hayan extraído todos los disolventes de la muestra.

Los copolímeros de bloque en forma de estrella se analizaron y caracterizaron después de la síntesis y purificación para garantizar que los polímeros obtenidos tuvieran la estructura y composición objetivo. Para ello, se realizaron análisis ^1H NMR en CDCl_3 y GPC en cloroformo.

^1H NMR fue realizada por una empresa externa de acuerdo con su procedimiento estándar en un espectrómetro Brucker Advance 300 MHz. Para todos los espectrogramas de ^1H NMR, se utilizó el software MestReNova para la integración de picos y sus análisis. Los desplazamientos químicos se referenciaron al valor de disolvente $\delta = 7,26\text{ppm}$ de CDCl_3 .

Las mediciones de cromatografía de permeación en gel (GPC) se llevaron a cabo en un aparato de matriz de triple detector de cromatografía de permeación en gel (GPC-TDA) suministrado por Malvern. Se solubilizaron entre 150 y 200 mg de polímeros en 10 ml de cloroformo (grado HPLC) durante la noche antes de colocarlos en un vial de 1,5 mL para su análisis con una tapa cerrada. Después de la determinación del valor dn/dc para cada polímero, se inyectaron 100 μl de solución de polímero 3 veces en el sistema GPC. Cada réplica se analizó e integró por separado. M_n y los valores del índice de polidispersidad (PDI) dados anteriormente corresponden al valor medio determinado considerando todas las inyecciones.

Copolímeros de bloques lineales

Los copolímeros tribloque lineales en comparación con los copolímeros bloque en forma de estrella típicamente tienen 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 $v \neq x$.

Los copolímeros de dibloque lineales en comparación con los copolímeros de bloque en forma de estrella típicamente tienen la fórmula:



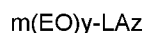
en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol protegido terminalmente e y y z son el número de unidades de repetición con y que varía de 2 a 250 y z que varía de 1 a 3000.

Típicamente, los copolímeros tribloque lineales en comparación con los copolímeros bloque en forma de estrella tienen la fórmula:



en donde 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 $v \neq x$.

Típicamente, los copolímeros dibloque lineales en comparación con los copolímeros bloque en forma de estrella tienen 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.

Los copolímeros de bloque se sintetizaron de acuerdo con el método descrito en la patente de EE. UU. 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 añadieron D,L-lactida (correspondiente a la proporción molar LA/EO objetivo) y catalizador (1/1000 de cantidad de lactida). Con el fin de evitar cualquier reacción secundaria debido a la presencia de agua, la mezcla de reacción se sometió a dos ciclos cortos de vacío/ciclos de N_2 . A continuación, la reacción se calentó a 130 °C bajo un flujo constante de nitrógeno (0,2 bar). Una vez que se detuvo la reacción, el copolímero en bloque se descargó del recipiente y se dejó enfriar. La muestra de polímero obtenida se solubilizó luego en acetona antes de precipitarse en un alto volumen de no disolvente (proporción no disolvente/disolvente = 6-10) para eliminar cualquier monómero, catalizador u oligómeros sin reaccionar presentes en

la muestra. Este proceso de purificación se repitió dos veces. El polímero recogido se dejó secar al vacío para eliminar cualquier rastro de disolvente y solo recuperar el polímero objetivo.

El producto obtenido se caracterizó por ^1H NMR para su contenido de lactida residual y para la determinación de la proporción R.

La espectroscopía ^1H NMR se realizó utilizando un espectrómetro Bruker Advance 300 MHz. Para todos los espectrogramas de ^1H NMR, se utilizó el software MestReNova para la integración de picos y sus análisis. Los desplazamientos químicos se referenciaron al valor de disolvente $\delta = 7,26\text{ppm}$ de 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 constituyen la señal. Por lo tanto, y 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). A continuación, 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.

Ejemplo 2: Análisis de la fracción soluble de copolímeros en forma de estrella en agua

Se realizaron pruebas de solubilidad en agua para determinar la fracción soluble del copolímero en forma de estrella en agua.

El análisis de solubilidad en agua consistió en los siguientes pasos:

Se pesaron viales vacíos de 20 ml (1). Se pesaron 500 mg de copolímero y se añadieron al vial correspondiente. Se añadieron 5 ml de agua ultrapura a cada vial. Los viales se incubaron durante 2 h a 37°C con agitación vorticial. Se realizaron observatorios visuales y se tomaron fotografías. A continuación, los viales (1) se centrifugaron durante 10 minutos a 3000 rpm. Se pesó un vial de vidrio de 10 ml (2). El sobrenadante de (1) se transfirió a (2) y se registraron las masas. Se pesó el copolímero húmedo en (1). (1) y (2) se colocaron a -80°C durante la noche. (1) y (2) se colocaron en el liofilizador durante 22 h. Se pesaron los viales (1) y (2). La solubilidad en agua se determinó después de secar y pesar el copolímero seco restante. La cantidad de copolímero disuelto se determinó como la diferencia de peso del vial vacío y el liofilizado. El análisis de la solubilidad en agua se realizó en un solo análisis.

Los resultados muestran valores de solubilidad en agua de 2,7 mg/ml, 1,7 mg/ml y 1,7 mg/ml para s4-P2R2, s4-P2R6 y s4-P5R4, respectivamente.

Ejemplo 3: Pruebas de liberación *in vitro*

Procedimiento detallado de configuración 1:

Se añadieron 50 mg de formulación que contenía meloxicam a 20 ml de amortiguador en un matraz Erlenmeyer. La solución amortiguadora utilizada es solución salina amortiguada con fosfato (PBS) pH 7,4, que fue cloruro de sodio 137 mM, cloruro de potasio 2,7 mM, fosfato disódico 10 mM, fosfato monopotásico 1,8 mM y azida de sodio al 0,1 %. Tras la inyección, el disolvente se difundió lejos de la formulación y el polímero restante forma un depósito *in situ* dentro del entorno acuoso.

Los matraces Erlenmeyer cerrados se mantuvieron bajo agitación constante a 180 rpm (aparato Unimax 1010, Heidolph) a 37°C . A intervalos de tiempo predeterminados, se recogieron 2 ml de medio y se analizaron por UPLC; el resto del medio se descartó y se añadieron 20 ml de solución amortiguadora nueva al Erlenmeyer. Las condiciones de asentamiento se mantuvieron durante toda la duración del estudio. La cantidad de meloxicam liberado de la formulación se calculó a partir de una curva de calibración donde la concentración de meloxicam varía entre 0 y 160 $\mu\text{g/ml}$.

El meloxicam incorporado en la solución polimérica se encapsuló dentro de la matriz polimérica a medida que se solidifica.

La liberación *in vitro* (IVR) se analizó siguiendo los pasos consecutivos que se detallan a continuación:

Preparación de la formulación:

En un vial de vidrio de 3 ml vacío y tarado, se pesaron las cantidades de copolímero requeridas. El vial de vidrio se taró de nuevo. Se añadió una masa de DMSO precisa usando una pipeta Pasteur. Los vehículos (copolímero + disolvente) se colocaron luego en un mezclador de rodillos a temperatura ambiente (TA) durante 6 a 7 horas hasta la disolución completa del copolímero. A continuación, se tararon los viales de vidrio y se pesó la cantidad de API requerida. Las formulaciones se colocaron durante la noche a temperatura ambiente en un mezclador de rodillos.

Inicio IVR:

Se extrajeron 50 µL de formulación del vial de vidrio correspondiente previamente agitado en vórtice, en una jeringa Codan de 0,5 ml. La jeringa se limpió, taró y la formulación se inyectó directamente desde la jeringa sin aguja, en un vial de vidrio precargado de 50 ml que contenía 20 ml de amortiguador de liberación (PBS 1X). Una vez que se produjo la precipitación y la formación del depósito, se cortó el depósito de la jeringa con unas tijeras. La jeringa se pesó para determinar la masa exacta del depósito.

Una vez que se formaron todos los depósitos, los viales de vidrio se colocaron en un agitador a 37 °C.

Muestreo IVR y preparación de muestras IVR para cuantificación API

En cada punto de tiempo deseado, se retiró una cantidad suficiente de amortiguador para el análisis del vial de vidrio de 50 ml antes del refresco total del amortiguador. Se filtró 1 ml de cada muestra a través de un filtro hidrófilo de 0,2 µm en un vial de vidrio de HPLC de 1 ml. Los contenidos de API en la solución amortiguadora liberada se determinaron utilizando UPLC.

Algunos parámetros, por ejemplo, la masa de formulación, el tipo de solución amortiguadora o el volumen de solución amortiguadora se pueden adaptar dependiendo del API estudiado, su solubilidad en diferentes soluciones amortiguadoras y su dosis objetivo y duración de liberación. La configuración con diferentes parámetros se presenta en la Tabla 2 a continuación.

Todas las formulaciones estudiadas se presentan en la Tabla 1 a continuación.

TABLA 1									
Formulación		API		Copolímero				Disolvente	
Número	Nombre	% (p/p)	Código	Estructura	Tamaño de PEG (kDa)	Proporción (LA/EO)	% (p/p)	Nombre	% (p/p)
2	Meloxicam	2,00	s4-P2R3	Ramificado	2000	3	20,00	DMSO	58,00
			P2R2	Lineal	2000	2	20,00		
19	Tenofovir	19,00	s4-P2R3	Ramificado	2000	3	40,00	DMSO	41,00
20	Tenofovir	19,00	s4-P2R6	Ramificado	2000	6	40,00	DMSO	41,00
29	Liotironina	0,10	s4-P2R3	Ramificado	2000	3	40,00	DMSO	59,90
30	Liotironina	0,10	s4-P2R6	Ramificado	2000	6	40,00	DMSO	59,90
47	Tadalafilo	20,00	s4-P2R6	Ramificado	2000	6	25,00	DMSO	55,00
48	Tadalafilo	20,00	s4-P2R3	Ramificado	2000	3	25,00	DMSO	55,00
135	Empagliflozina	20,00	s4-P2R3	Ramificado	2000	3	20,00	DMSO	60,00
136	Empagliflozina	20,00	s4-P2R6	Ramificado	2000	6	20,00	DMSO	60,00
137	Empagliflozina	20,00	s4-P2R6	Ramificado	2000	6	30,00	DMSO	50,00
145	Octreotida	0,70	s4-P2R3	Ramificado	2000	3	28,00	DMSO	53,30
			P1R4	Lineal	1000	4	18,00		
149	Estreptavidina	1,50	s4-P2R3	Ramificado	2000	3	28	Tripropionina	70,50
388*	Meloxicam	2,00	P2R2	Lineal	2000	2	40,00	DMSO	58,00
389	Meloxicam	2,00	s4-P2R2	Ramificado	2000	2	40,00	DMSO	58,00
390	Meloxicam	2,00	P2R2	Lineal	2000	2	20,00	DMSO	58,00
			s4-P2R2	Ramificado	2000	2	20,00		
391*	Meloxicam	2,00	P2R3.5	Lineal	2000	3,5	40,00	DMSO	58,00
396*	Meloxicam	2,00	P2R6	Lineal	2000	6	40,00	DMSO	58,00
397	Meloxicam	2,00	s4-P2R6	Ramificado	2000	6	40,00	DMSO	58,00
399	Meloxicam	2,00	P2R2	Lineal	2000	2	20,00	DMSO	58,00
			s4-P2R6	Ramificado	2000	6	20,00		
401	Meloxicam	2,00	s4-P2R2	Ramificado	2000	2	20,00	DMSO	58,00
			s4-P2R6	Ramificado	2000	6	20,00		

TABLA 1

TABLA 1									
Formulación		API		Copolímero				Disolvente	
Número	Nombre	% (p/p)	Código	Estructura	Tamaño de PEG (kDa)	Proporción (LA/EO)	% (p/p)	Nombre	% (p/p)
402	Meloxicam	2,00	s4-P5R2	Ramificado	5000	2	40,00	DMSO	58,00
404	Meloxicam	2,00	s4-P5R2	Ramificado	5000	2	20,00	DMSO	58,00
			s4-P2R6	Ramificado	2000	6	20,00		
405	Meloxicam	2,00	s4-P2R3	Ramificado	2000	3	40,00	DMSO	58,00
407*	Bupivacaína	2,00	P2R2	Lineal	2000	2	40,00	DMSO	58,00
408	Bupivacaína	2,00	s4-P2R2	Ramificado	2000	2	40,00	DMSO	58,00
409	Bupivacaína	2,00	s4-P2R2	Ramificado	2000	2	20,00	DMSO	58,00
			P2R2	Lineal	2000	2	20,00		
413*	Bupivacaína	2,00	P2R6	Lineal	2000	6	40,00	DMSO	58,00
414	Bupivacaína	2,00	s4-P2R6	Ramificado	2000	6	40,00	DMSO	58,00
449*	Meloxicam	2,00	dP2R3	Lineal	2000	3	45,00	DMSO	53,00
451	Meloxicam	2,00	s4-P2R3	Ramificado	2000	3	47,00	DMSO	51,00
460	Tamsulosina	2,00	s4-P2R6	Ramificado	2000	6	40,00	DMSO	58,00
463	Tamsulosina	14,40	s4-P2R6	Ramificado	2000	6	40,00	DMSO	45,60
483*	Meloxicam	2,00	P2R3.5	Lineal	2000	3,5	44,00	NMP	54,00
484*	Meloxicam	2,00	dP2R3	Lineal	2000	3	47,00	NMP	51,00
485*	Meloxicam	2,00	P2R3.5	Lineal	2000	3,5	22,00	Triacetina	76,00
486*	Meloxicam	2,00	dP2R3	Lineal	2000	3	24,00	Triacetina	74,00
488	Meloxicam	2,00	s4-P2R3	Ramificado	2000	3	26,00	Triacetina	72,00
489	Meloxicam	2,00	s4-P2R3	Ramificado	2000	3	51,00	NMP	47,00
496*	Tamsulosina	2,00	P2R2	Lineal	2000	2	40,00	DMSO	58,00
497	Tamsulosina	2,00	s4-P2R2	Ramificado	2000	2	40,00	DMSO	58,00
498*	Tamsulosina	2,00	dP2R3	Lineal	2000	3	40,00	DMSO	58,00
499	Tamsulosina	2,00	s4-P2R3	Ramificado	2000	3	40,00	DMSO	58,00
509*	Meloxicam	2,00	dP2R0.8	Lineal	2000	0,8	68,00	DMSO	30,00
510*	Meloxicam	2,00	dP2R1.5	Lineal	2000	1,5	61,00	DMSO	37,00
511*	Meloxicam	2,00	dP2R6	Lineal	2000	6	38,00	DMSO	60,00
521	Meloxicam	2,00	s3-P0.45R3	Ramificado	450	3	55,00	DMSO	43,00
522	Meloxicam	2,00	s3-P1R3	Ramificado	1000	3	55,00	DMSO	43,00

* = Ejemplo comparativo

Tabla 2

Configuración de IVR		Formación de depósitos			Solución amortiguadora	
Número	Procedimiento	Masa inyectada (mg)	Uso de jeringas	Uso de la aguja	Tipo	Volumen (ml)
1	Inyectado en el medio desde la jeringa sin aguja	60	Jeringa Codan de 0,5 ml	ninguno	PBS-1X	20

TABLA 1									
Formulación		API		Copolímero				Disolvente	
Número	Nombre	% (p/p)	Código	Estructura	Tamaño de PEG (kDa)	Proporción (LA/EO)	% (p/p)	Nombre	% (p/p)
2	Inyectado en el medio desde la jeringa con una aguja	250	Candado luer softJect de 1 ml	19G*1,1x50mm	PBS-1X	100			
3	Inyectado en el medio desde la jeringa con una aguja	150	Candado luer softJect de 1 ml	21G*0.8x16mm	PBS-1X + 1 % tween80	150			
4	Inyectado en el medio desde la jeringa sin aguja	100	Jeringa Codan de 0,5 ml	ninguno	SEC-1X	20			
5	Inyectado en el medio desde la jeringa con una aguja	250	Candado luer softJect de 1 ml	21G*1,1x50mm	KRT-1X + 2 % tween80	33			
6	Inyectado en el medio desde la jeringa con una aguja	1000	Candado SoftJect Luer de 1 ml	21G 1,1X50mm	PBS-1X + 1 % Triton X100	20			

Ejemplo 4: Evaluación de la degradación del depósito

5 La evaluación de la degradación del depósito se realizó cuantificando el ácido láctico en la solución amortiguadora utilizada para las pruebas de IVR en cada punto de tiempo de muestreo. La cantidad de ácido láctico en el medio está vinculada a la degradación de las cadenas de Pla.

10 Primero se hidrolizaron las muestras. Se transfirieron 500 µL de medio liberado a un tubo Eppendorf de 1,5 ml. Se añaden 250 µL de NaOH 5M. El Eppendorf se colocó 1 hora a 40 °C. La reacción se detuvo añadiendo 250 µL de HCl 5 M.

El material utilizado fue un kit comercial llamado "Megazyme L-lactic acid kit®" disponible comercialmente de Libios, Pontcharra-sur-Turdine, Francia. La cuantificación del ácido láctico se realizó utilizando el protocolo estándar sin ninguna modificación.

Ejemplo 5: Inyectabilidad

El objetivo de este experimento fue evaluar el impacto potencial del uso de copolímeros en forma de estrella en la inyectabilidad de las formulaciones comparando los valores con los de las formulaciones con copolímeros lineales análogos (ejemplos comparativos).

20 Los análisis de inyectabilidad se realizaron utilizando un texturómetro Lloyd Instruments FT Plus siguiendo el procedimiento descrito a continuación:

25 Las formulaciones (copolímero disuelto en el disolvente orgánico) se agitaron con vórtex durante 15 segundos. Se extrajeron 500 µL de formulación usando una jeringa Codan de 1 ml sin aguja. Se eliminaron las burbujas de aire para evitar cualquier interferencia durante la medición de inyectabilidad. Luego se montó una aguja Terumo de 23G 1" en la jeringa, para vehículos o formulaciones, respectivamente. La jeringa se colocó en el texturómetro. El caudal se fijó en 1 ml/min. La tasa de velocidad se fijó en 56,3 mm/min. La inyección de la formulación comenzó a una velocidad fija. El dispositivo de inyección (es decir, jeringa + aguja) se cambió para cada réplica.

30 La fuerza media en Newton (N) necesaria para inyectar cada réplica se calculó utilizando el software Texturometer. Usando la configuración descrita anteriormente, los inventores definieron 20 N como el valor máximo para tener una formulación que se puede inyectar fácilmente a mano.

TABLA 3

Formulación		API		Copolímero		Disolvente		Inyectabilidad		
Número	Nombre	% (p/p)	Código	Estructura	% (p/p)	Nombre	% (p/p)	Número de réplicas	Fuerza (N)	Desviación estándar
388*	Meloxicam	2,00	P2R2	Lineal	40,00	DMSO	58,00	6	6,3	1,1
389	Meloxicam	2,00	s4-P2R2	Ramificado	40,00	DMSO	58,00	6	4,2	0,6
391*	Meloxicam	2,00	P2R3.5	Lineal	40,00	DMSO	58,00	6	15,7	1,0
396*	Meloxicam	2,00	P2R6	Lineal	40,00	DMSO	58,00	6	57,1	3,9
397	Meloxicam	2,00	s4-P2R6	Ramificado	40,00	DMSO	58,00	6	21,6	1,6
449*	Meloxicam	2,00	dP2R3	Lineal	45,00	DMSO	53,00	6	20,4	0,5
451	Meloxicam	2,00	s4-P2R3	Ramificado	47,00	DMSO	51,00	6	15,9	1,4
483*	Meloxicam	2,00	P2R3.5	Lineal	44,00	NMP	54,00	6	19,2	0,9
484*	Meloxicam	2,00	dP2R3	Lineal	47,00	NMP	51,00	6	19,2	1,1
489	Meloxicam	2,00	s4-P2R3	Ramificado	51,00	NMP	47,00	6	17,2	1,3
509*	Meloxicam	2,00	dP2R0.8	Lineal	68,00	DMSO	30,00	6	19,0	1,1
510*	Meloxicam	2,00	dP2R1.5	Lineal	61,00	DMSO	37,00	6	21,3	2,7
511*	Meloxicam	2,00	dP2R6	Lineal	38,00	DMSO	60,00	6	20,6	0,5

* = Ejemplo comparativo

Ejemplo 6: Análisis de viscosidad dinámica

5 El análisis de viscosidad dinámica se realizó utilizando un reómetro Anton Paar equipado con un sistema de medición de placa cónica, con las siguientes condiciones analíticas:

- Temperatura controlada a 25°C.
- Cantidad de vehículo: 0,25 ml
- Sistema de medición: Placa de cono de 25 mm de diámetro y ángulo de cono de 1 grado (CP25-1).
- Rango de trabajo: de 10 a 1000 mPa.s.

15 La formulación se agitó en vórtex durante 10 segundos antes del análisis. Se colocaron 250 µL de formulación en el centro de la placa de medición termorregulada usando una espátula. El sistema de medición se bajó y se dejó un espacio de 0,051 mm entre el sistema de medición y la placa de medición. Se determinaron veintiún puntos de medición de viscosidad a través de la tasa de cizallamiento de 10 a 1000 s⁻¹ (10 puntos por década). Los datos de viscosidad corresponden a los calculados a una tasa de cizallamiento de 100 s⁻¹, que es un valor promedio de la meseta de la curva. El análisis de la viscosidad dinámica de la formulación se realizó por triplicado.

TABLA 4

Formulación		API		Copolímero		Disolvente		Viscosidad		
Número	Nombre	% (p/p)	Código	Estructura	% (p/p)	Nombre	% (p/p)	Número de réplicas	Viscosidad dinámica (mP.s)	Desviación estándar
388*	Meloxicam	2,00	P2R2	Lineal	40,00	DMSO	58,00	6	341,2	5,9
389	Meloxicam	2,00	s4-P2R2	Ramificado	40,00	DMSO	58,00	6	213,5	1,8
391*	Meloxicam	2,00	P2R3.5	Lineal	40,00	DMSO	58,00	6	1001,7	3,3
396*	Meloxicam	2,00	P2R6	Lineal	40,00	DMSO	58,00	6	4602,9	123,1
397	Meloxicam	2,00	s4-P2R6	Ramificado	40,00	DMSO	58,00	6	1790,7	26,1
449*	Meloxicam	2,00	dP2R3	Lineal	45,00	DMSO	53,00	6	1427,0	28,2
451	Meloxicam	2,00	s4-P2R3	Ramificado	47,00	DMSO	51,00	6	1083,7	5,7
483*	Meloxicam	2,00	P2R3.5	Lineal	44,00	NMP	54,00	6	1286,4	20,7

TABLA 4

Formulación		API		Copolímero		Disolvente		Viscosidad		
Número	Nombre	% (p/p)	Código	Estructura	% (p/p)	Nombre	% (p/p)	Número de réplicas	Viscosidad dinámica (mP.s)	Desviación estándar
484*	Meloxicam	2,00	dP2R3	Lineal	47,00	NMP	51,00	6	1376,3	6,6
489	Meloxicam	2,00	s4-P2R3	Ramificado	51,00	NMP	47,00	6	1182,0	7,1
509*	Meloxicam	2,00	dP2R0.8	Lineal	68,00	DMSO	30,00	6	1232,3	17,2
510*	Meloxicam	2,00	dP2R1.5	Lineal	61,00	DMSO	37,00	6	1579,9	15,1
511*	Meloxicam	2,00	dP2R6	Lineal	38,00	DMSO	60,00	6	1465,3	23,4

*= Ejemplo comparativo

Ejemplo 7: Estudio farmacocinético

5 Procedimiento de configuración detallada in vivo 1:

Se probaron varias formulaciones de meloxicam en un estudio farmacocinético en ratas adultas macho con un peso entre 300 y 350 g. Los medicamentos que contenían 3,6 mg de meloxicam se administraron por vía subcutánea en el área interescapular de las ratas utilizando jeringas Soft Ject® de 1 ml y agujas Terumo® de 23 G (1"0,6x25 mm). Los volúmenes de formulación inyectados se fijaron a 160 µL. Se recogieron muestras de sangre en tubos de EDTA en diferentes momentos: T0.5h, T1h, T3h, T8h, T24h (Día 1), T48h (Día 2), T96h (Día 4), T168h (Día 7), T240h (Día 10), T336h (Día 14). Las muestras de sangre se centrifugaron y se retuvo el plasma de cada punto de tiempo. Las muestras de plasma se analizaron por LC/MS/MS para cuantificar el contenido de meloxicam.

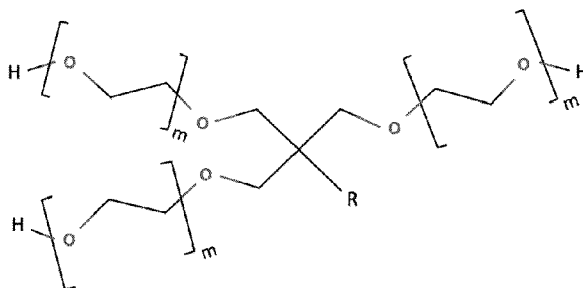
15 Algunos parámetros, por ejemplo, la masa de formulación, el modelo animal o el tamaño de la aguja pueden adaptarse dependiendo del API estudiado, su uso médico previsto y su dosis objetivo y duración de liberación. Las configuraciones con diferentes parámetros se presentan en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5

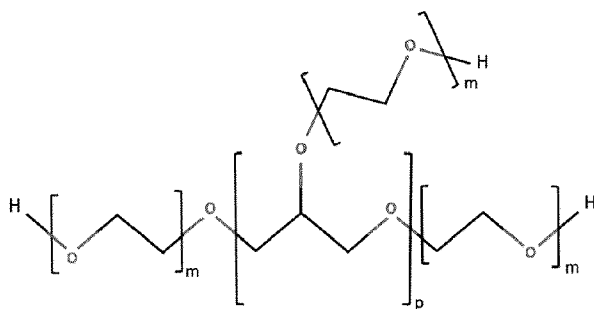
Configuración in vivo		Procedimiento		Animal		
Número	Jeringa	Aguja	Volumen de inyección (µL)	Modelo	Lugar de inyección	Vía de administración
1	1 ml de luer lock soft ject®	23G (1" 0,6x25 mm) Terumo®	160	Rata	Intrascapular	Subcutánea
2	1,5 ml de luer lock Terumo	21G (1" 0,80x25 mm) Terumo®	1700	Cerdo miniatura	Axilar	Subcutánea
3	1 ml de luer lock soft ject®	23G (1" 0,6x30 mm) Terumo®	180	Rata	Intrascapular	Subcutánea

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:
al menos un ingrediente farmacéuticamente activo y un copolímero multi-ramificado biodegradable que comprende al
menos tres brazos de poliéster unidos a un núcleo central que comprende un poliéter, en donde el copolímero multi-
ramificado es sustancialmente insoluble en solución acuosa y se puede obtener haciendo reaccionar un poliéter multi-
ramificado con D,L-láctido, y el poliéter multi-ramificado se puede derivar de poli(etilenglicol) (PEG) y un poliol.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el peso molecular del poliéter es 10 kDa o menos,
preferentemente 5 kDa o menos, 4 kDa o menos, 3 kDa o menos, o 2 kDa o menos, o 1 kDa o menos, o 0,5 kDa o menos.
3. Una composición farmacéutica que comprende:
comprende al menos un ingrediente farmacéuticamente activo y un copolímero multi-ramificado biodegradable que
comprende al menos tres brazos de poliéster unidos a un núcleo central que comprende un poliéter, en donde el
copolímero multi-ramificado se puede obtener haciendo reaccionar un poliéter multi-ramificado con D,L-láctido, y el
poliéter multi-ramificado se puede derivar de poli(etilenglicol) (PEG) y un poliol, y en donde el peso molecular del poliéter
es 10 kDa o menos, preferiblemente 5 kDa o menos, 4 kDa o menos, 3 kDa o menos, o 2 kDa o menos, o 1 kDa o menos,
o 0,5 kDa o menos.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el copolímero multiramificado es sustancialmente insoluble
en solución acuosa.
5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el copolímero multiramificado
tiene menos de 15 mg/ml, opcionalmente menos de 10 mg/ml, menos de 5 g/ml, menos de 2 mg/ml o menos de 1 mg/ml
de solubilidad en solución acuosa, opcionalmente en donde la solubilidad acuosa se mide a 37°C.
6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es adecuada para formar un depósito
in situ.
7. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el copolímero multiramificado
es de la fórmula $A(B)_n$ en donde A representa el núcleo central y B representa los brazos de poliéster y n es un número
entero de al menos 3, opcionalmente donde n es al menos 4, o al menos 6, o al menos 8, preferentemente donde n es 4.
8. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el poliol comprende al menos tres grupos
hidroxilo, opcionalmente en donde el poliol es un hidrocarburo sustituido con al menos tres grupos hidroxilo, opcionalmente
3, 4, 5, 6 u 8 grupos hidroxilo, opcionalmente en donde el poliol comprende además uno o más grupos éter.
9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el poliol es pentaeritritol (PE), dipentaeritritol (DPE),
trimetilolpropano (TMP), glicerol, hexaglicerol, eritritol, xilitol, di(trimetilolpropano) (diTMP), sorbitol o inositol.
10. La composición de acuerdo con la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en donde cada rama del poliéter
multiramificado tiene un grupo reactivo terminal capaz de reaccionar con un poliéster o monómero o precursor del mismo,
opcionalmente en donde el grupo reactivo terminal es un grupo hidroxilo.
11. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde el poliéter multi-ramificado tiene
la Fórmula 1 o la Fórmula 2 o la Fórmula 3 o la fórmula 4:

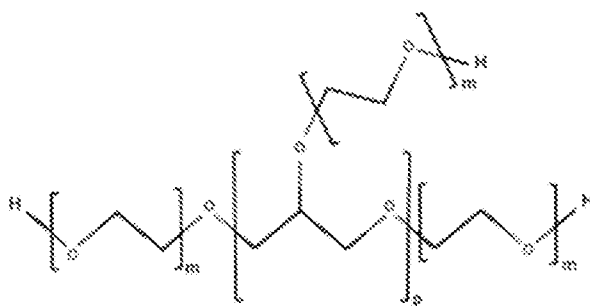


en donde m es un entero entre 2 y 150.
R es H o un alquilo o PEG.



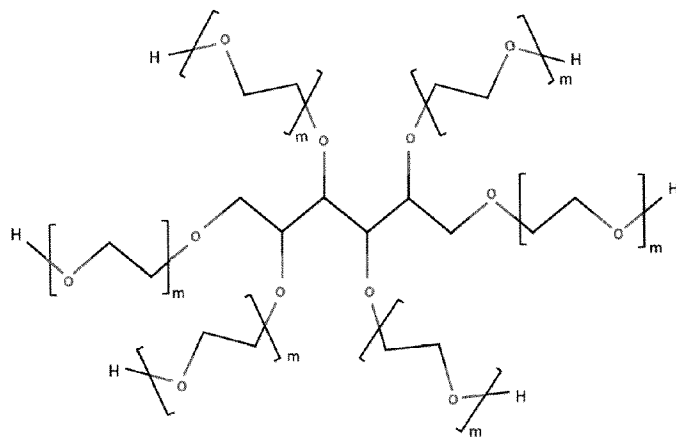
en donde m es un entero entre 2 y 150.
R es H o un alquilo o PEG.

Fórmula 1

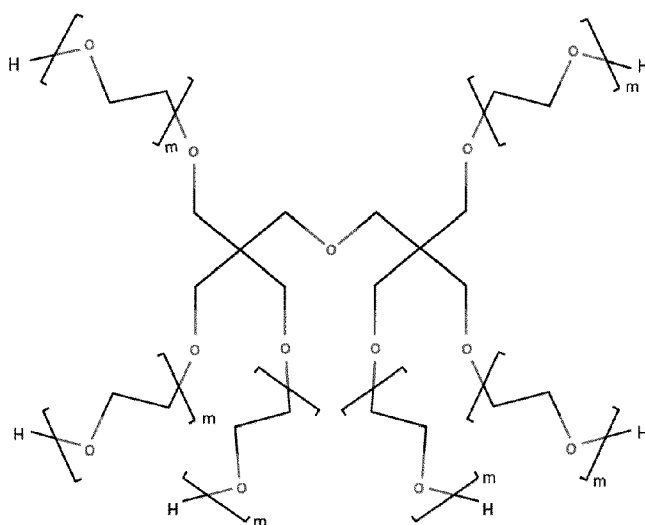


en donde m es un entero entre 2 y 150 y p es 6.

Fórmula 2



en donde m es un entero entre 2 y 150.



en donde m es un entero entre 2 y 150.

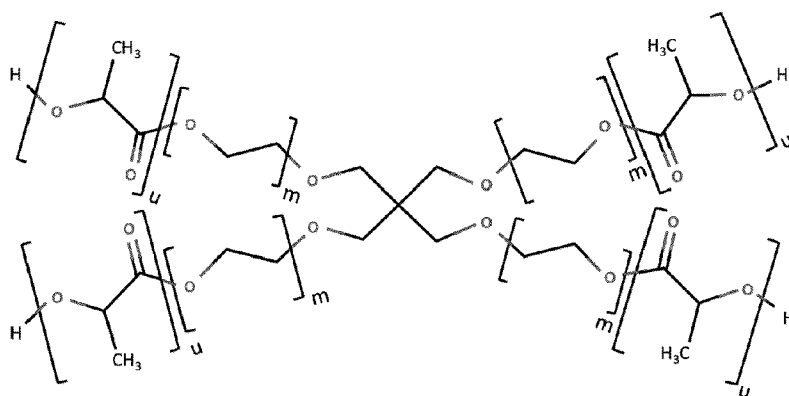
Fórmula 4

5

12. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el copolímero multiramificado se puede obtener mediante polimerización por apertura de anillo de la D,L-láctida iniciada por el poliéter multiramificado.

10

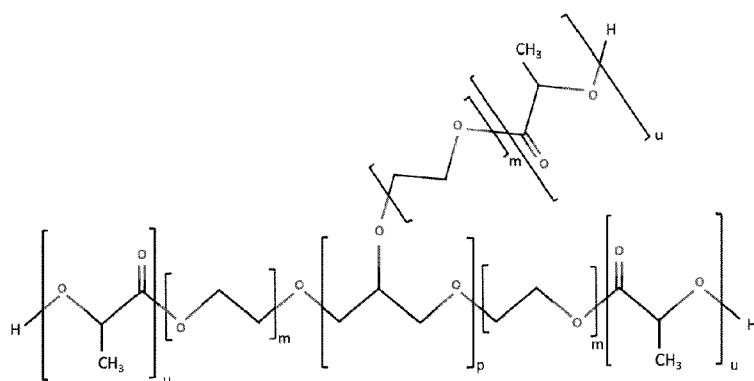
13. La composición de la reivindicación 12, en donde el copolímero multiramificado tiene la Fórmula 5 o la Fórmula 6 o la Fórmula 7 o la Fórmula 8:



en donde u es un entero entre 4 y 200 y m es un entero entre 2 y 150.

Fórmula 5

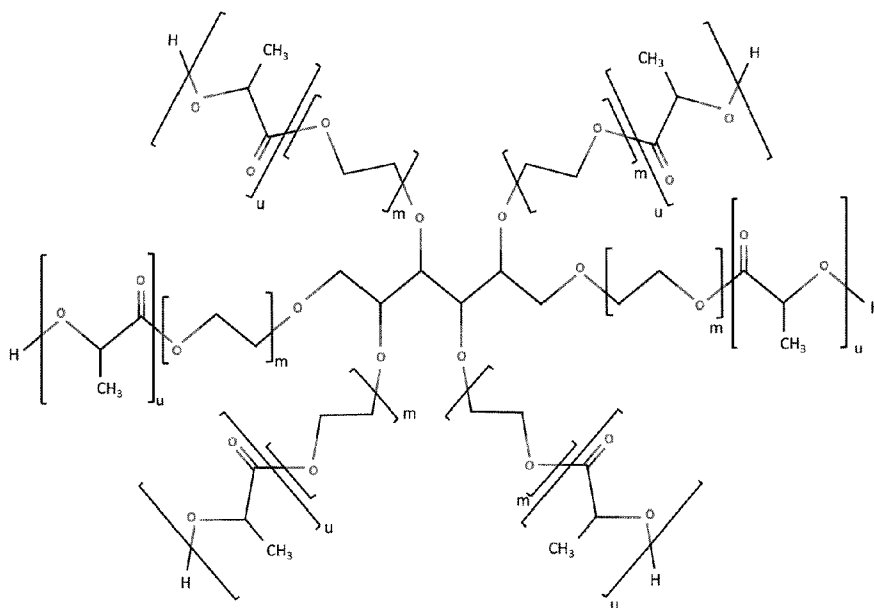
15



en donde u es un entero entre 4 a 200, m es un entero entre 2 y 150 y p es 6.

Fórmula 6.

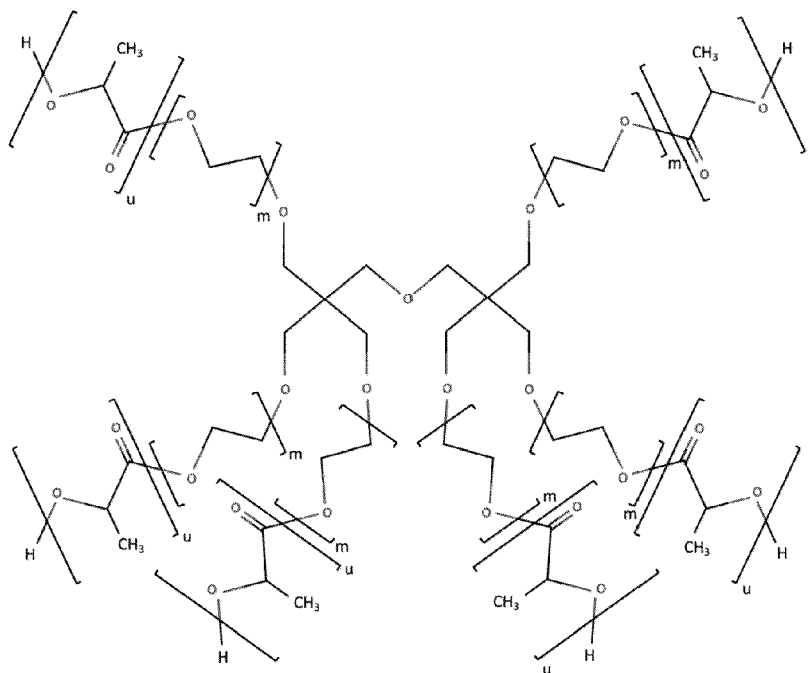
20



en donde u es u entero entre 4 a 200 y m es un entero entre 2 y 150.

Fórmula 7

5



en donde u es un entero entre 4 a 200 y m es un entero entre 2 y 150.

Fórmula 8

10

14. La composición de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el copolímero multiramificado tiene la Fórmula 5, el núcleo de poliéter tiene un peso molecular de 2 kDa y la proporción molar de unidad de repetición de éster a óxido de etileno es 2, 3 o 6.

15

15. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el número de unidades de repetición de poliéster en cada brazo está independientemente en el intervalo de 4 a 200; y/o en donde el peso molecular del poliéter varía de 0,5 kDa a 10 kDa, opcionalmente de 1 kDa a 10 kDa, preferentemente de 2 kDa a 10 kDa, o preferentemente de 0,5 kDa a 2 kDa, o más preferentemente de 2 kDa a 5 kDa; y/o en donde la relación molar de unidad de repetición de éster a óxido de etileno del copolímero multiramificado en la composición es de 1 a 10, preferentemente de 2 a 6.

20

16. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende uno o más copolímeros multirramificados biodegradables adicionales como se define en cualquier reivindicación precedente, que comprende opcionalmente un primer copolímero multirramificado biodegradable como se define en cualquier reivindicación precedente y un segundo copolímero multirramificado biodegradable diferente como se define en cualquier reivindicación precedente, opcionalmente en donde el primer copolímero multirramificado biodegradable está presente en una cantidad de 15 a 25 (% p/p) y el segundo copolímero multirramificado biodegradable está presente en una cantidad de 15 a 25 (% p/p) de la composición total.
17. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un copolímero tribloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$Av-Bw-Ax$$
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 $v \neq x$; opcionalmente en donde la masa de la cadena de polietilenglicol varía de 180 Da a 12 kDa o 194 Da a 12 kDa o 200 Da a 12 kDa o de 100 Da a 4 kDa, preferentemente 1 kDa a 2 kDa; y/o en donde la proporción molar de la unidad de repetición de éster a la unidad de repetición de óxido de etileno en el copolímero tribloque es de 0,5 a 22,3, opcionalmente de 0,5 a 10, preferentemente de 0,5 a 3,5.
18. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un copolímero dibloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$Cy-Az$$
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 3000; opcionalmente en donde el peso molecular de la cadena de polietilenglicol protegida terminalmente varía de 100 Da a 10 kDa o 164 Da a 2 kDa, preferentemente de 1 kDa a 2 kDa; y/o en donde la relación molar de la unidad de repetición de éster a la unidad de repetición de óxido de etileno en el copolímero dibloque es de 0,8 a 15, opcionalmente de 1 a 10.
19. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 o 18, en donde dicho poliéster A en el copolímero tribloque o dibloque se selecciona del grupo de, ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico, policaprolactona, adipato de polietileno, polihidroxicanoato, poli(ϵ -caprolactona-colactida) (PCLA), poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) y mezclas de los mismos y opcionalmente donde el polietilenglicol protegido terminalmente es metoxi polietilenglicol.
20. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable es un disolvente orgánico, opcionalmente en donde el disolvente orgánico es un disolvente orgánico biocompatible, opcionalmente en donde la cantidad de dicho vehículo es al menos 25 %, o al menos 35 % (% p/p) de la composición total, opcionalmente en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable se selecciona 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, glicofuroil y mezclas de los mismos.
21. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el ingrediente farmacéuticamente activo es hidrófobo; y/o en donde el ingrediente farmacéuticamente activo es meloxicam, bupivacaína, tamsulosina, octreotida, tadalafilo, empagliflozina, tenofovir, liotironina o combinaciones de los mismos.
22. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el al menos un ingrediente farmacéuticamente activo está presente en una cantidad de 0,05 % a 60%, 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 % (% p/p) de la composición total; y/o en donde la composición es un líquido inyectable; y/o en donde el copolímero multirramificado está presente en una cantidad de 2 % a 80 %, opcionalmente 2 % a 70 %, opcionalmente 2 % a 60 %, opcionalmente 10 % a 60 %, opcionalmente 10 % a 50 %, opcionalmente 20 % a 40 %, opcionalmente 20 % a 35 %, opcionalmente 30 % a 50 % (% p/p) de la composición total; y/o que es una composición como se define en la Tabla 1 o la Tabla 4; y/o que es adecuada para administrar un ingrediente farmacéuticamente 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.
23. Una composición como se define en cualquier reivindicación anterior para su uso como un medicamento.
24. Un método para producir una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, dicho método comprende disolver un copolímero multirramificado como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y posteriormente agregar un ingrediente farmacéuticamente activo a la composición.
25. Un depósito biodegradable que se produce *ex vivo* poniendo en contacto la composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 con un medio acuoso, agua o fluido corporal.

Figura 1

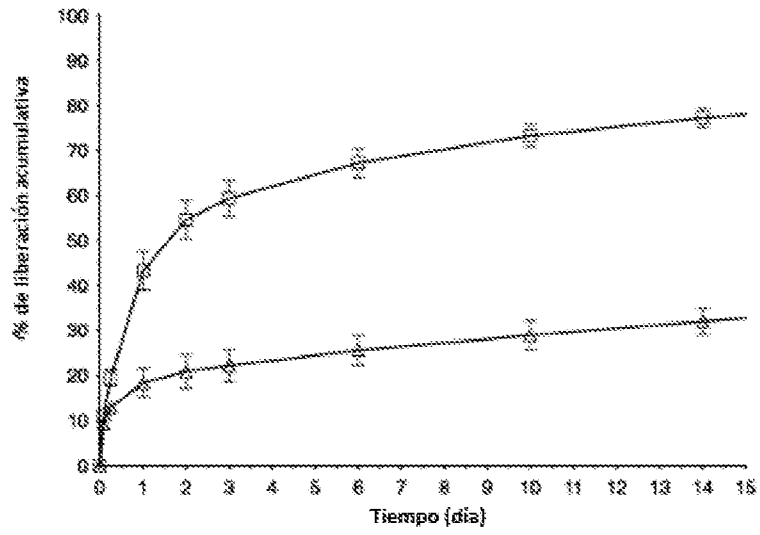
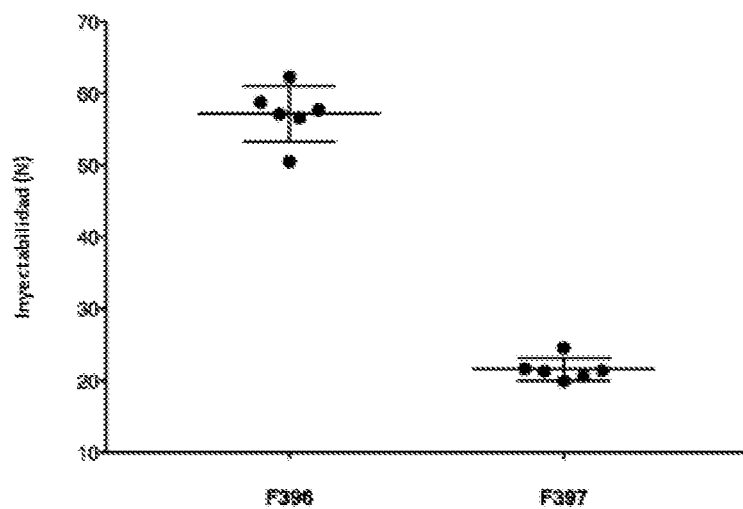


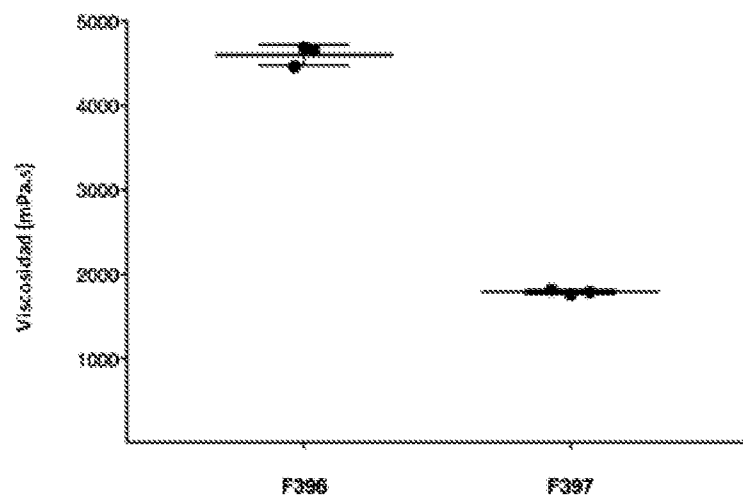
Figura 2



F396: 40.00%P2R6_2.00%Meloxicam_58.00%DMSO

F397: 40.00%e4-P2R6_2.00%Meloxicam_58.00%DMSO

Figura 3



F396: 40.00%P2R6_2.00%Meloxicam_58.00%DMSO

F397: 40.00%4-P2R6_2.00%Meloxicam_58.00%DMSO

Figura 4

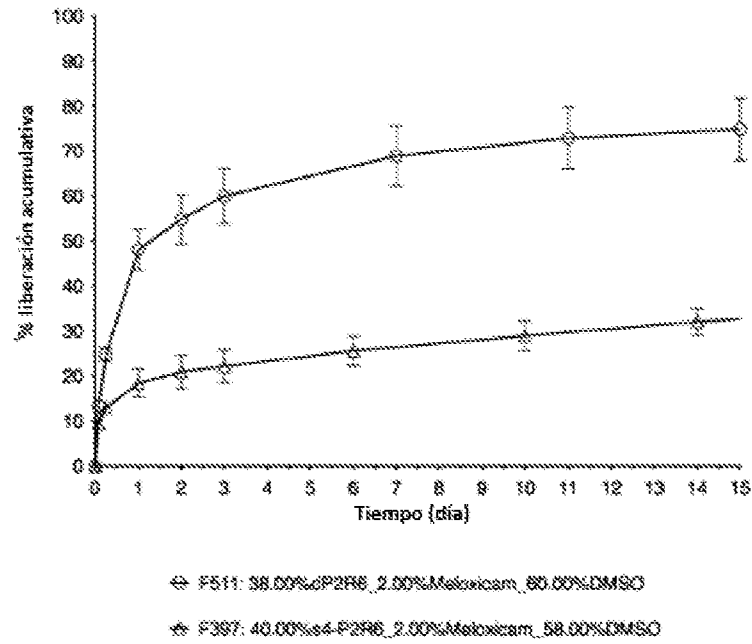
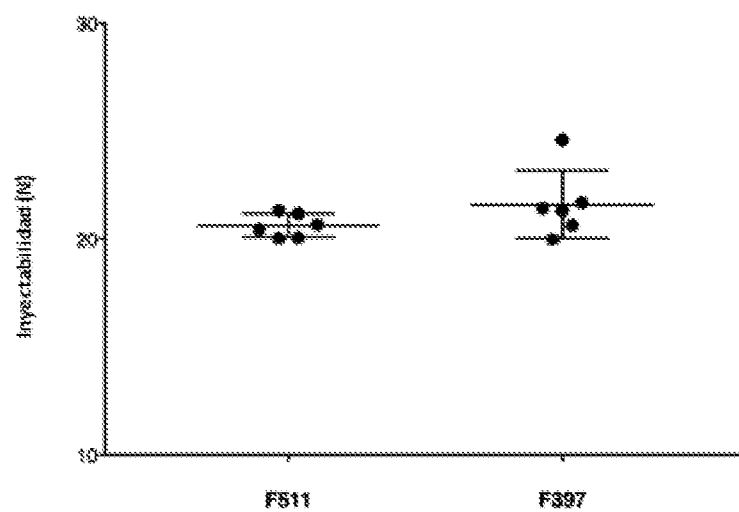


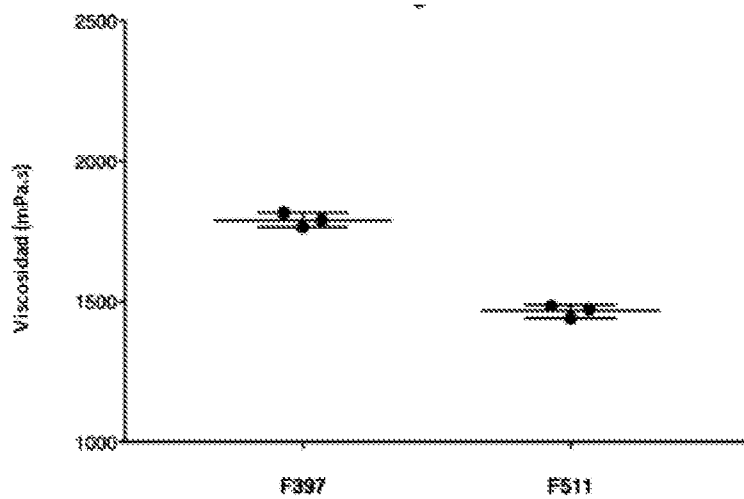
Figura 5



F511: 38.00% α -P2R6_2.00%Meloxicam_60.00%DMSO

F397: 40.00% α -P2R6_2.00%Meloxicam_58.00%DMSO

Figura 6



F511: 38.00%*d*P2R6_2.00%Meloxicam_60.00%DMSO

F397: 40.00%*Le*4-P2R6_2.00%Meloxicam_58.00%DMSO

Figura 7

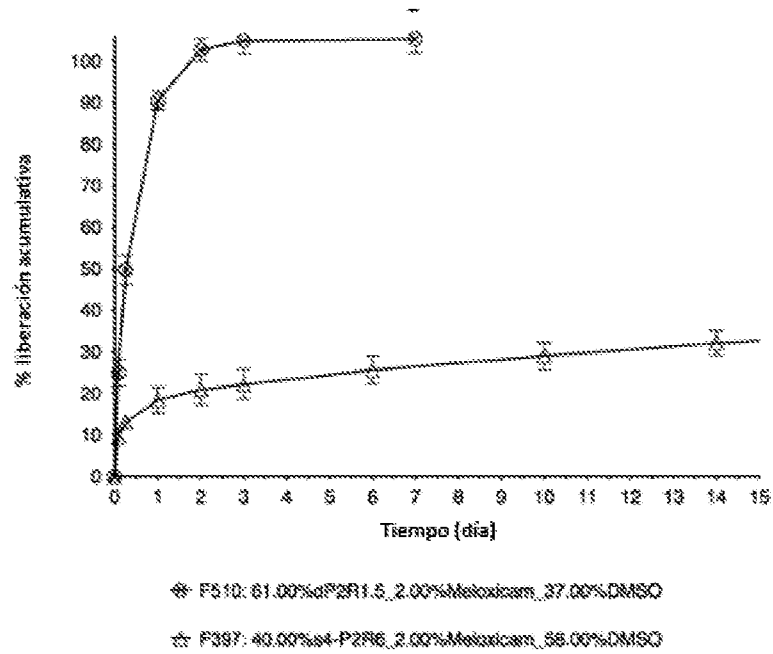


Figura 8

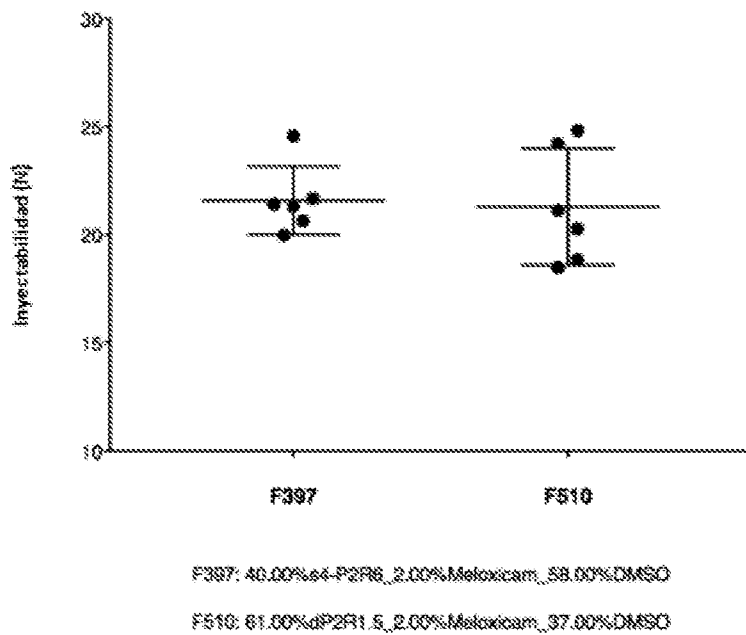


Figura 9

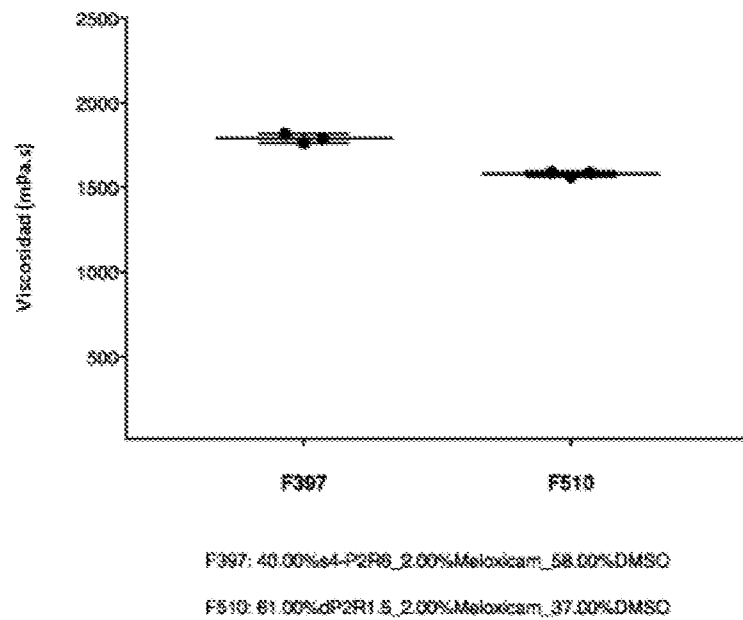


Figura 10

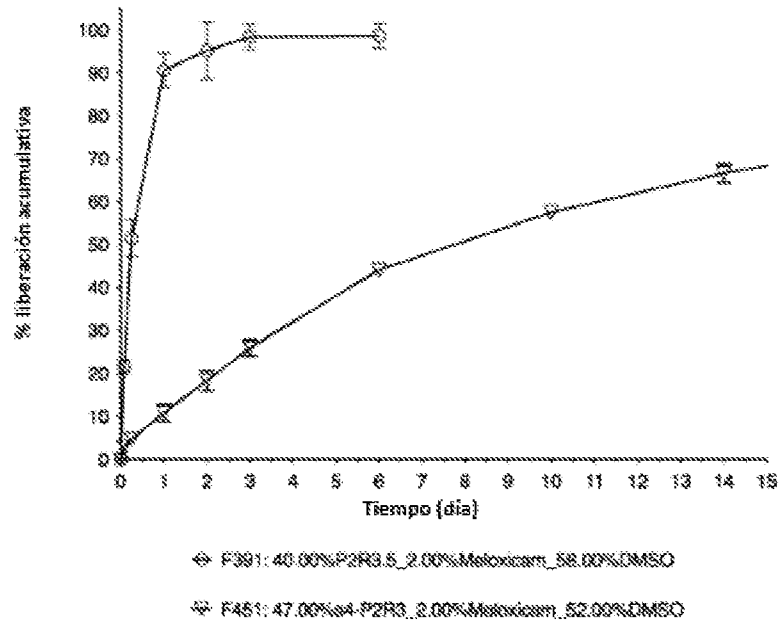
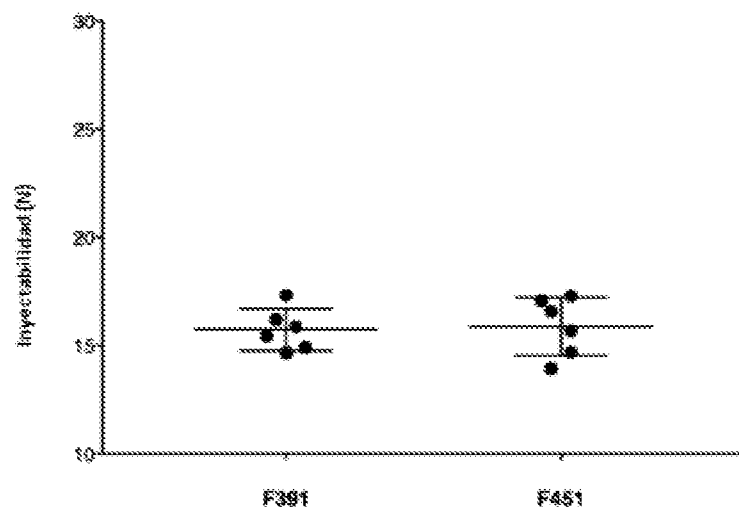


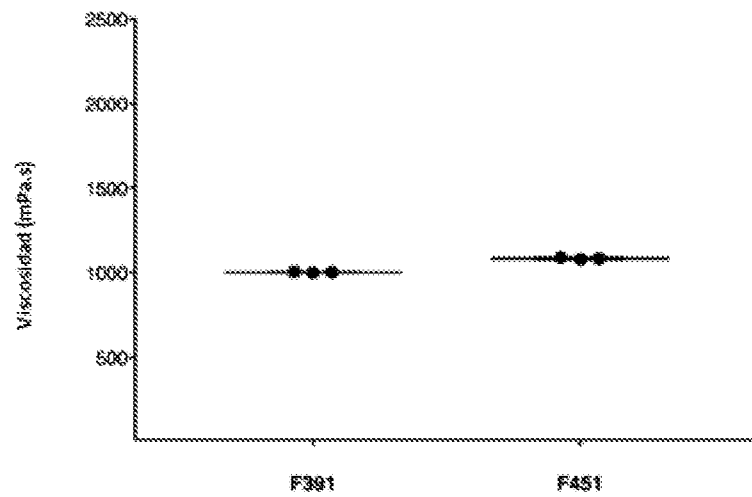
Figura 1f



F391: 40.00%P2R3_5_2.00%Meloxicam_58.00%DMSO

F451: 47.00%4-P2R3_2.00%Meloxicam_51.00%DMSO

Figura 12



F391: 40.00%P2P3_5_2.00%Melexicam_58.00%DMSO

F451: 47.00%4-P2P3_2.00%Melexicam_51.00%DMSO

Figura 13

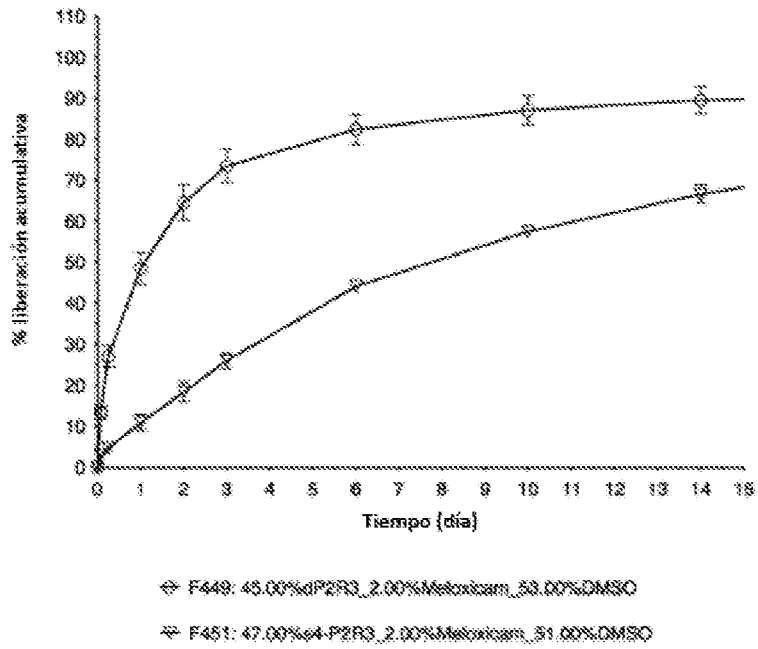


Figura 14

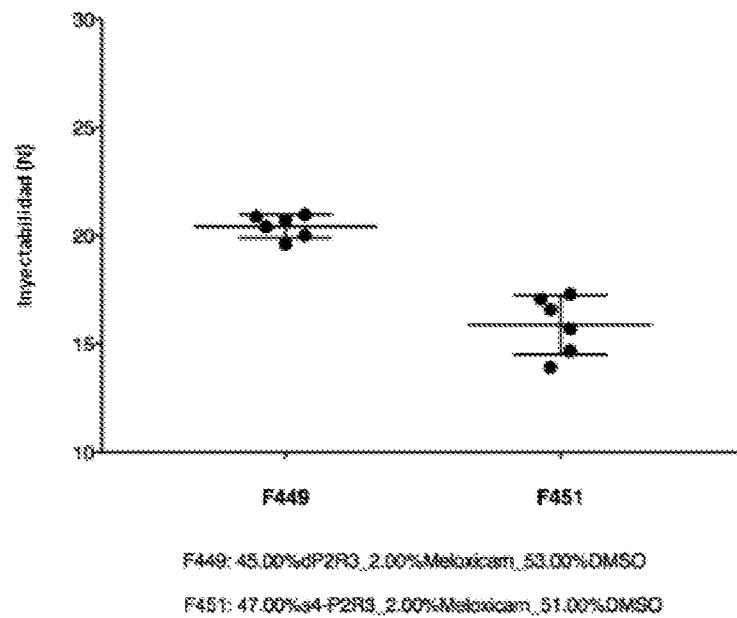
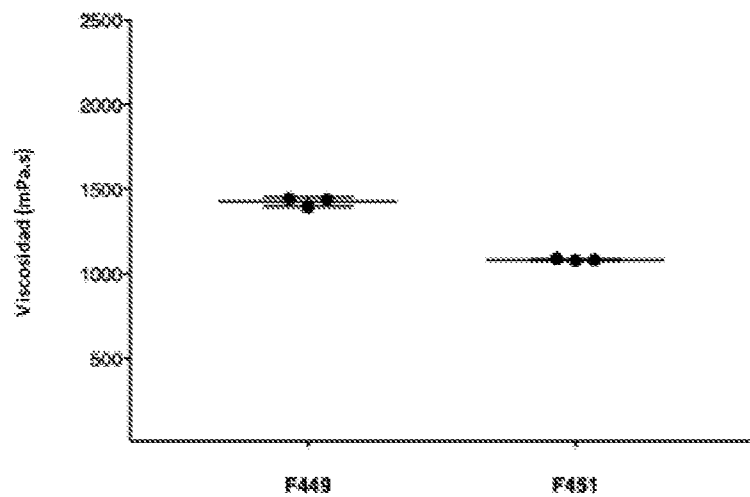


Figura 15



F449: 45.00% α -P2R3_2.00%Meloxicam_53.00%DMSO

F451: 47.00% α -P2R3_2.00%Meloxicam_51.00%DMSO

Figura 16

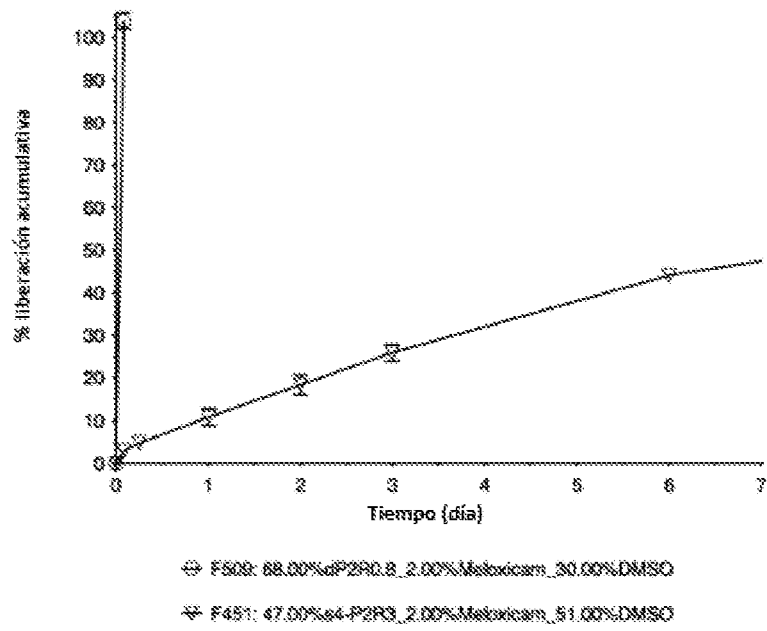


Figura 17

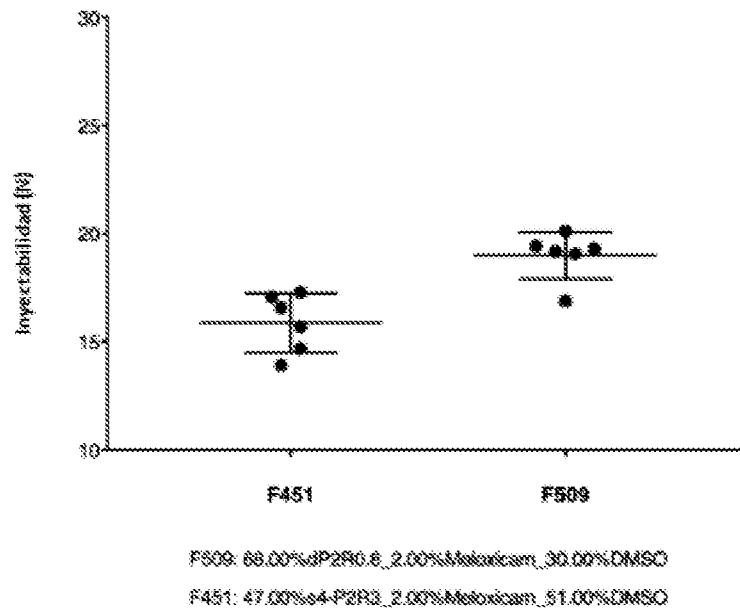


Figura 18

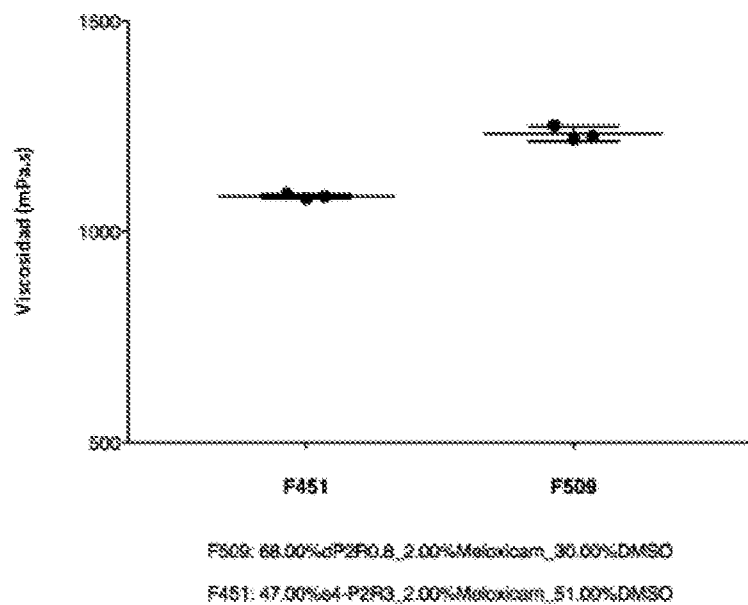


Figura 19

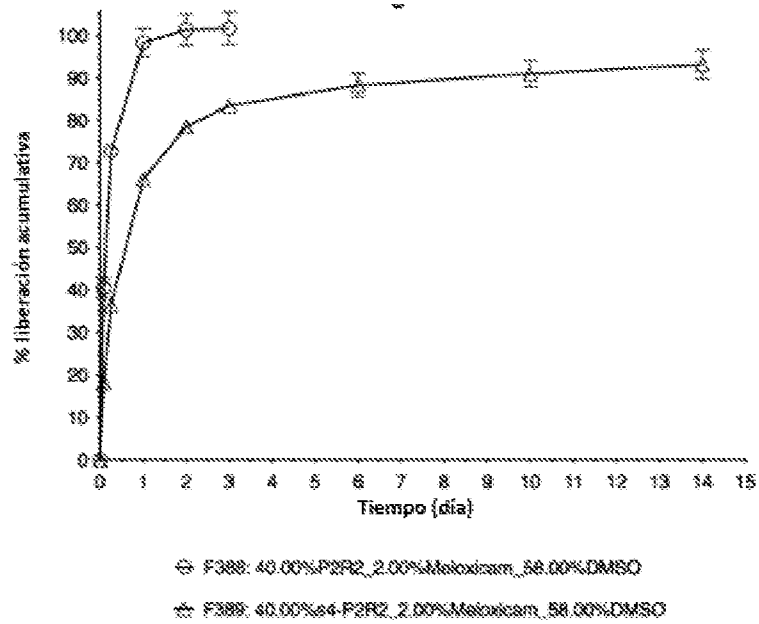
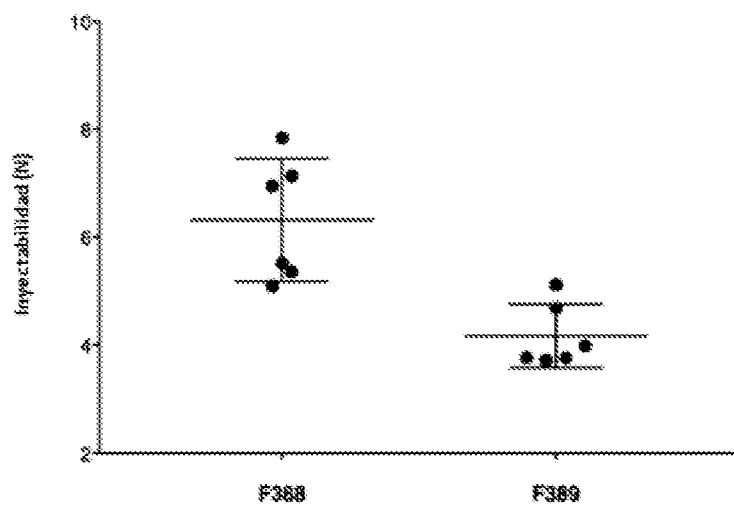


Figura 20



F388: 40.00%P2R2_2.00%Meisolicam_58.00%DMSO

F389: 40.00%w4-P2R2_2.00%Meisolicam_58.00%DMSO

Figura 2f

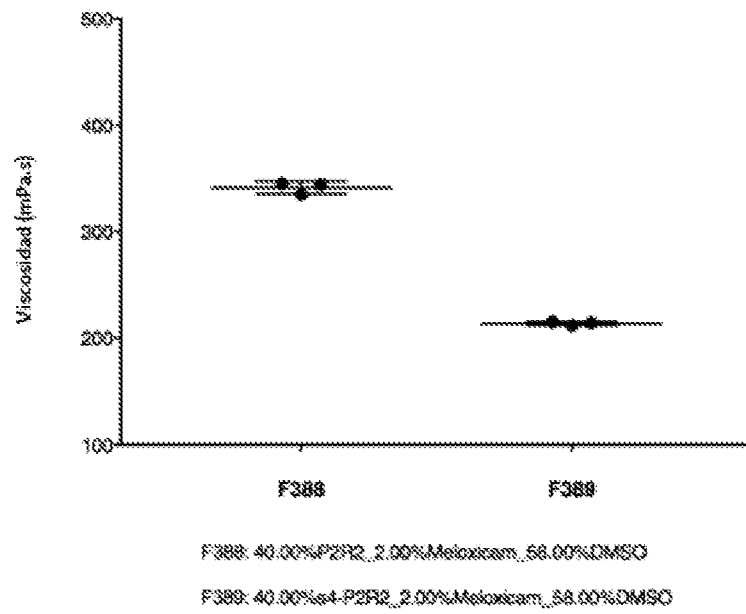


Figura 22

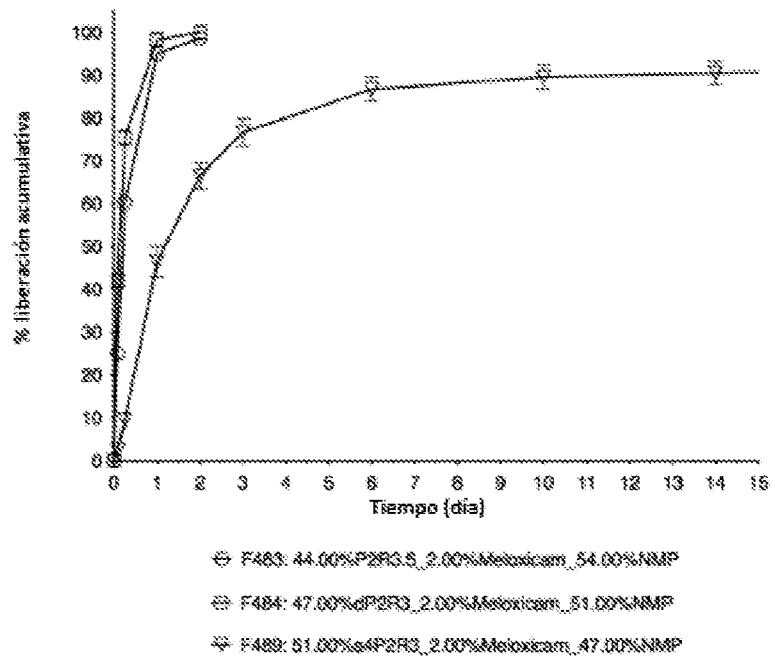


Figura 23

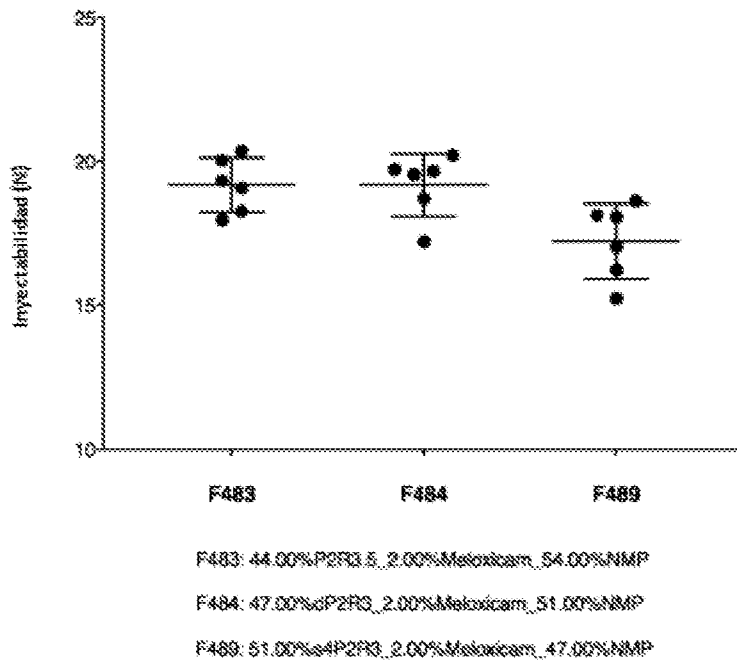
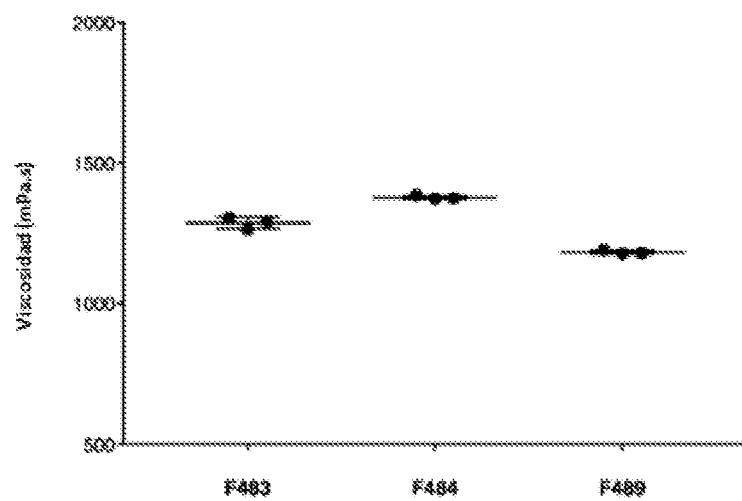


Figura 24



F483: 44.00%P2R3.5_2.00%Meloxicam_54.00%NMP

F484: 47.00%P2R3_2.00%Meloxicam_51.00%NMP

F489: 51.00%P2R3_2.00%Meloxicam_47.00%NMP

Figura 25

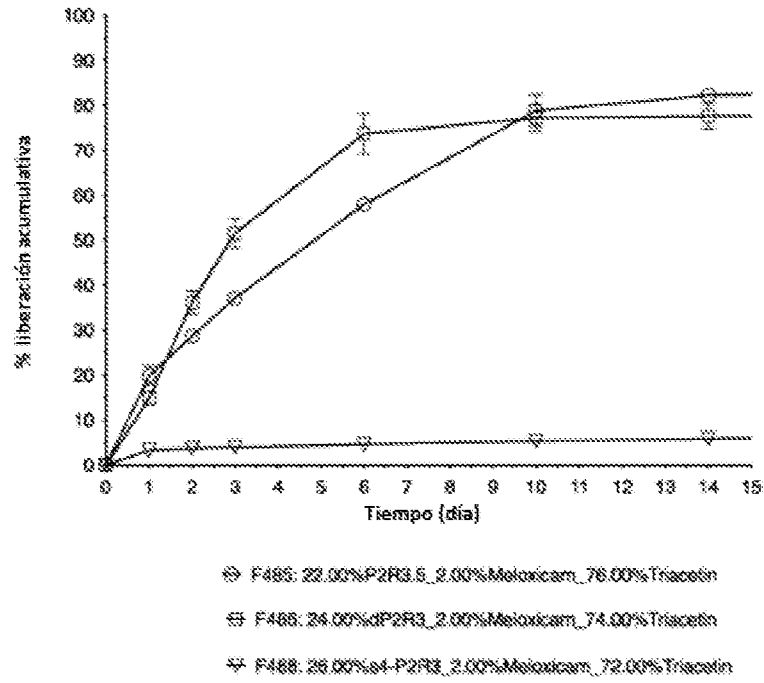


Figura 26

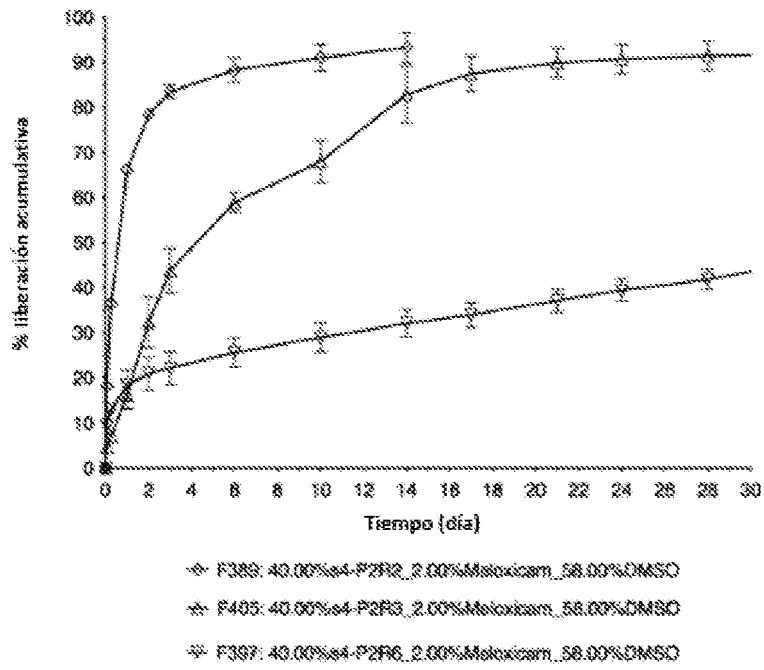


Figura 27

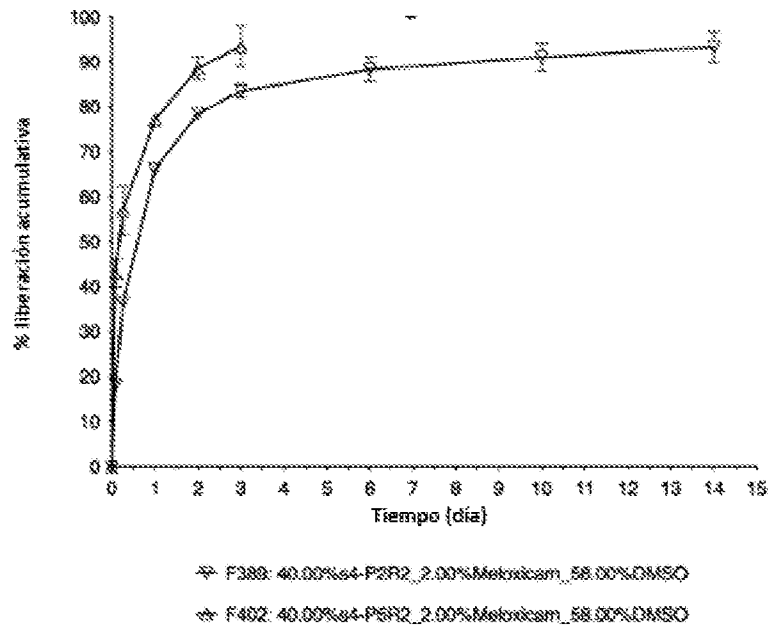


Figura 28

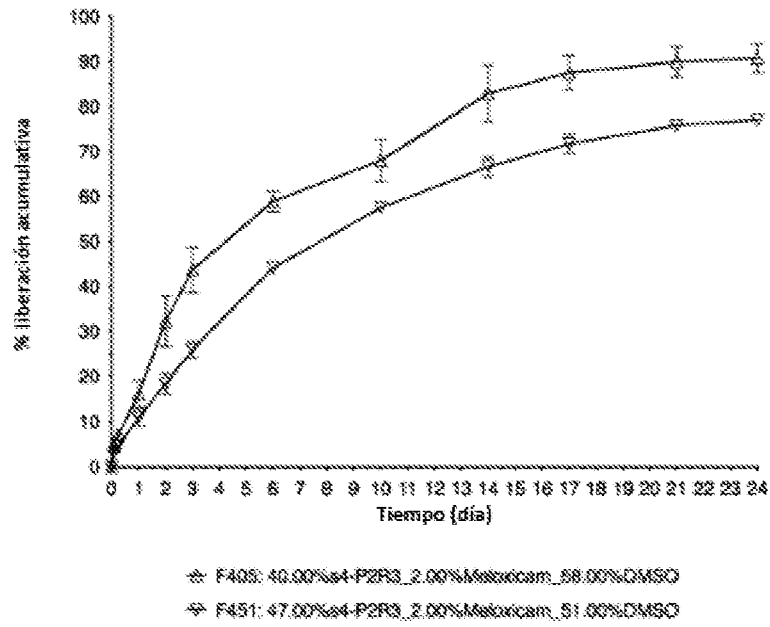


Figura 29

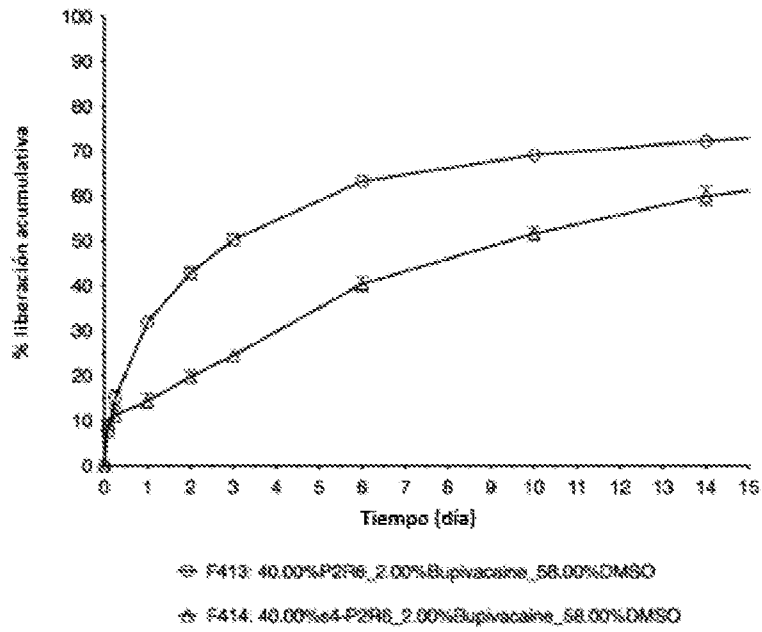


Figura 30

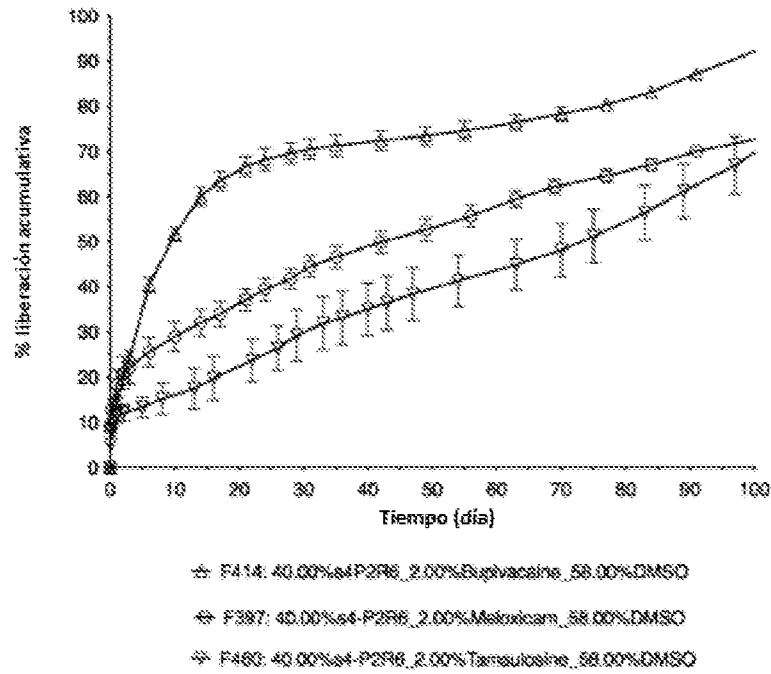


Figura 31

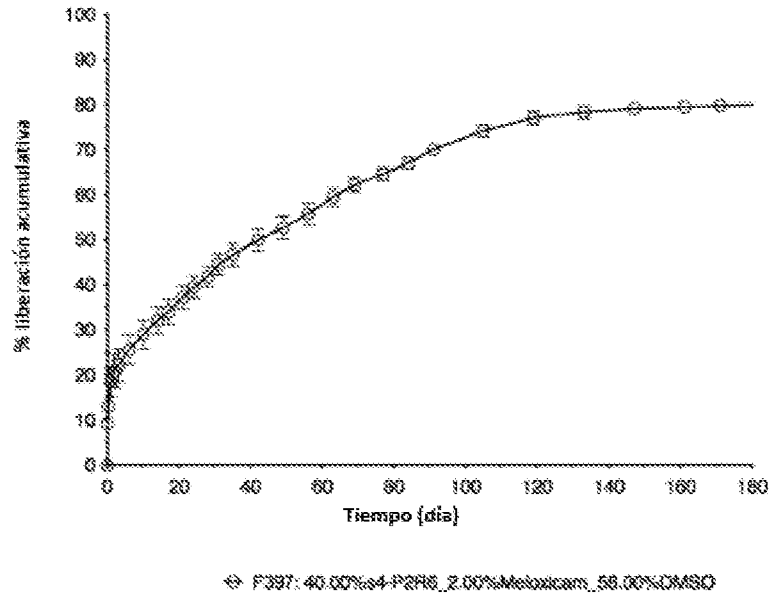
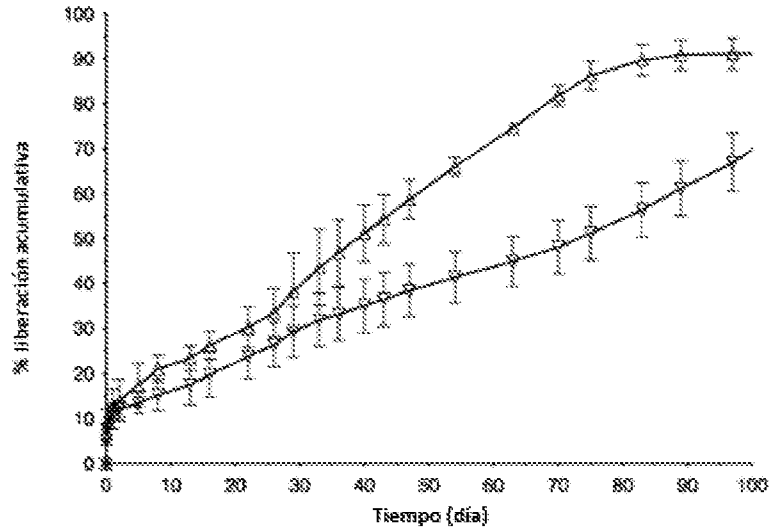


Figura 32



△ F483: 40.00%4-P2R6_14.40% Tamsulosina_45.60%DMSO

◻ F480: 40.00%4-P2R6_2.00% Tamsulosina_58.00%DMSO

Figura 33

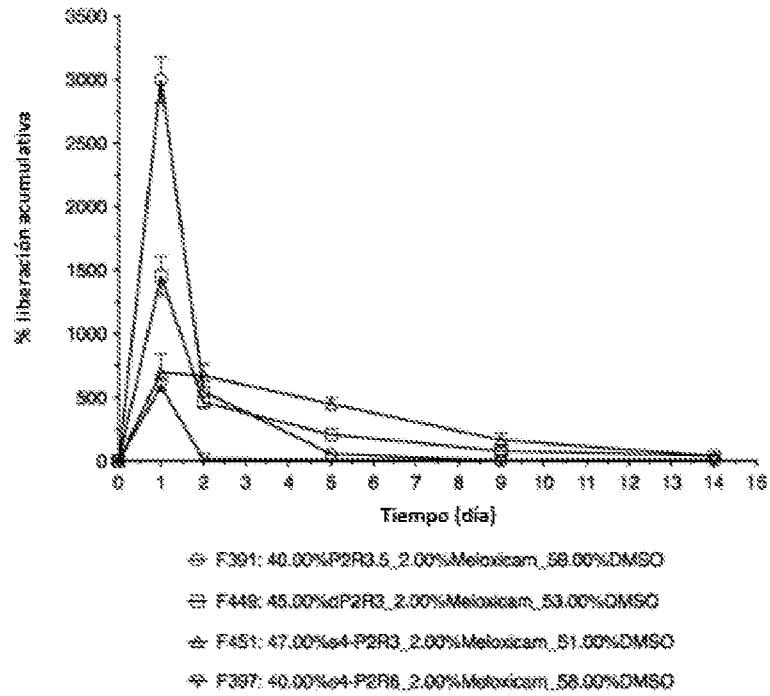
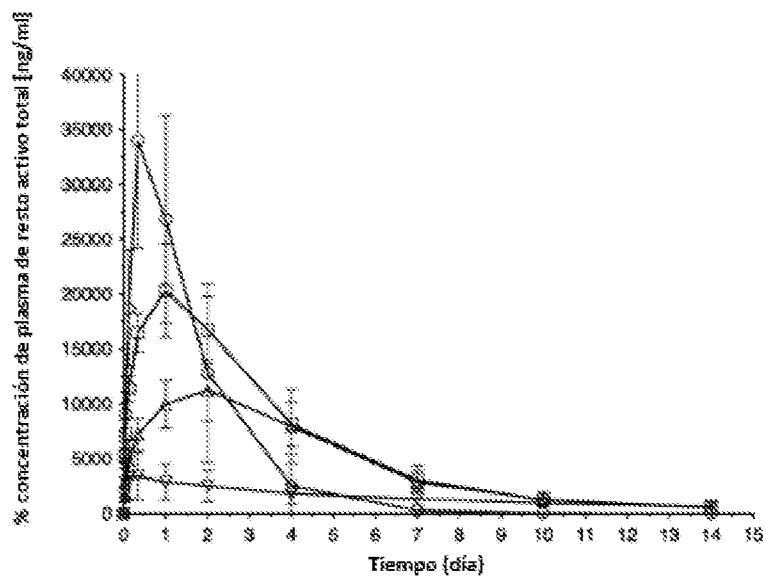


Figura 34



○ F391: 40.00%P2R3.5_2.00%Meloxicam_58.00%DMSO

● F449: 45.00%P2R3_2.00%Meloxicam_53.00%DMSO

△ F451: 47.00%4-P2R3_2.00%Meloxicam_51.00%DMSO

■ F397: 40.00%4-P2R6_2.00%Meloxicam_58.00%DMSO

Figura 35

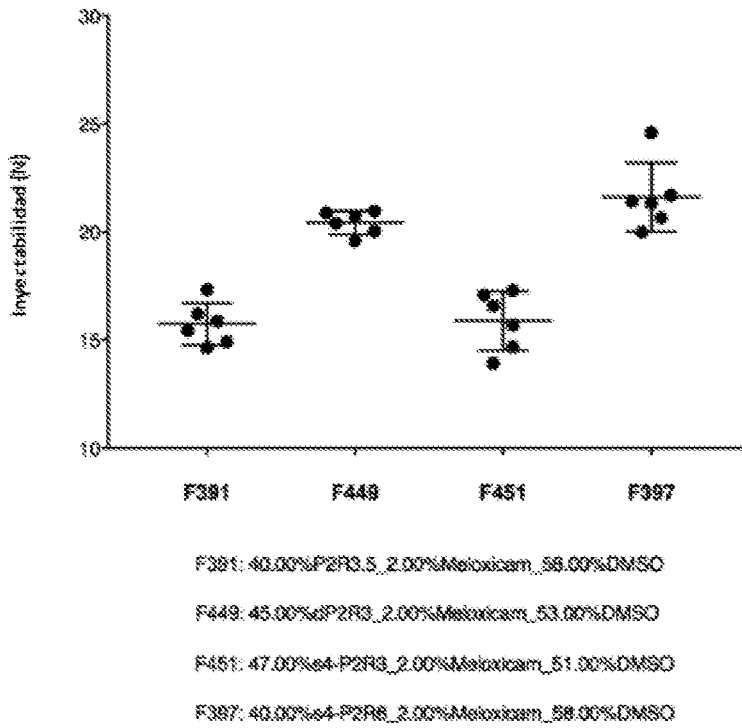


Figura 36

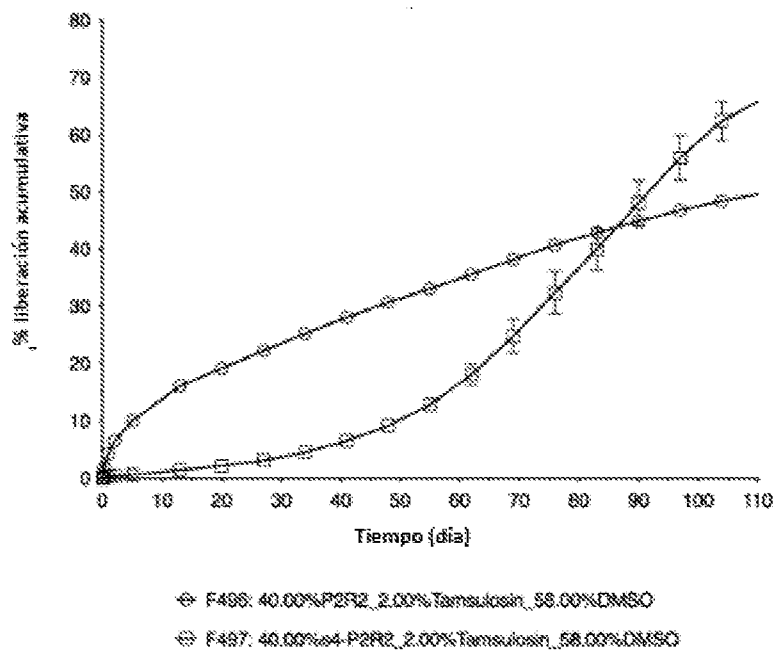


Figura 37

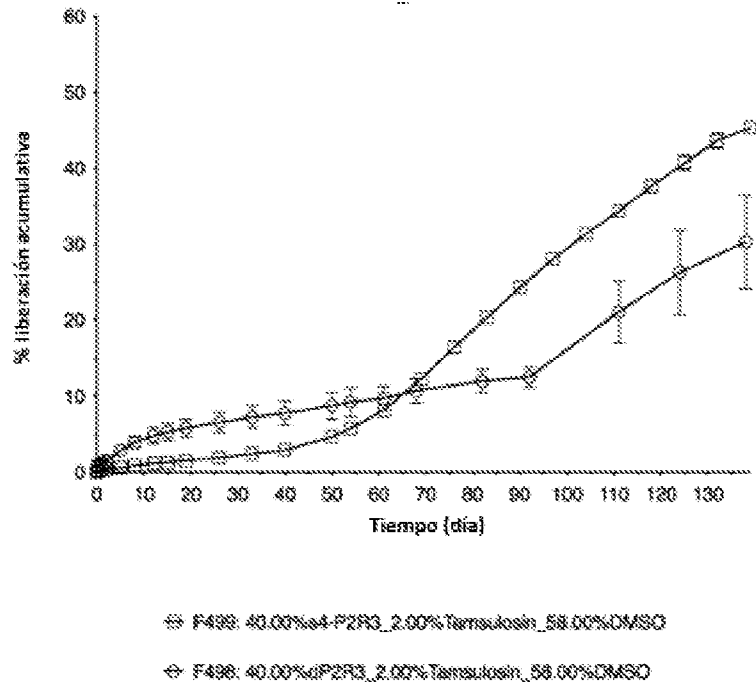


Figura 38

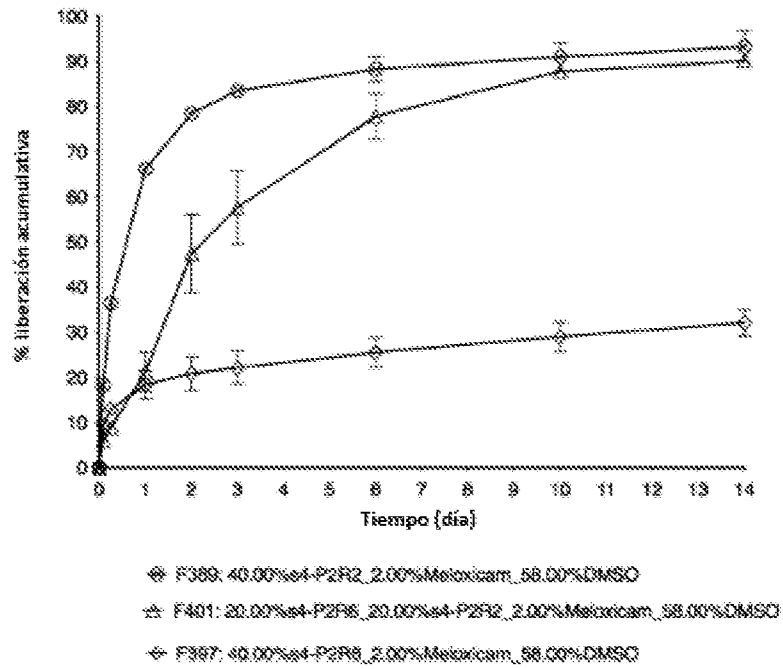


Figura 39

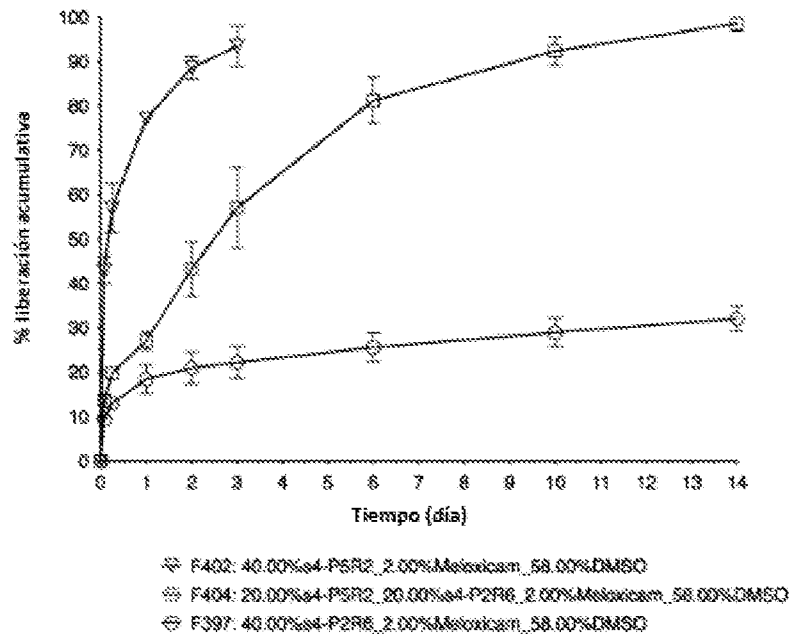


Figura 40

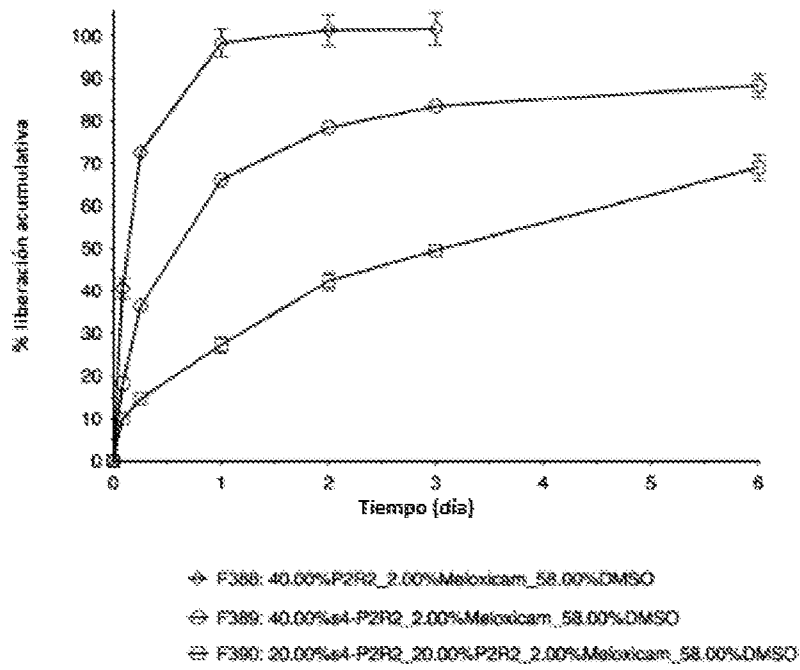


Figura 41

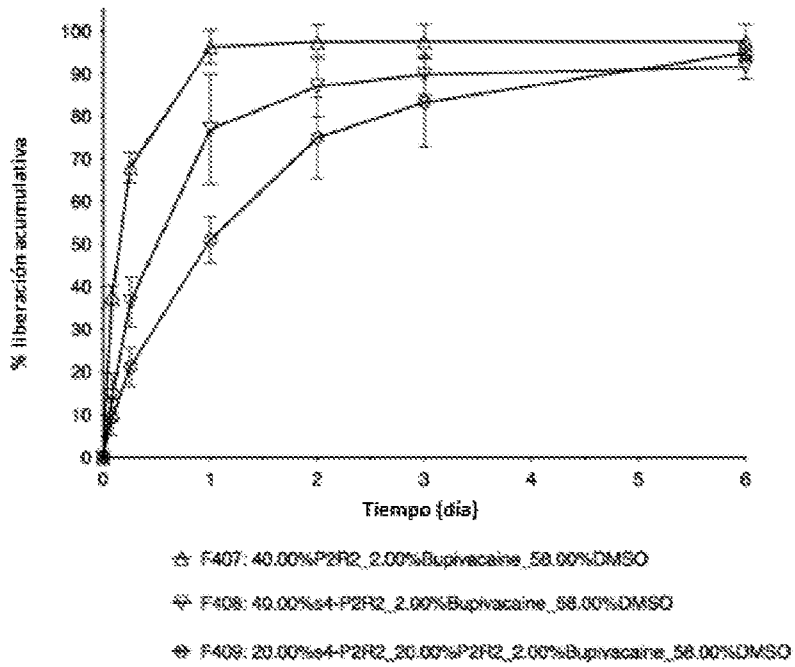


Figura 42

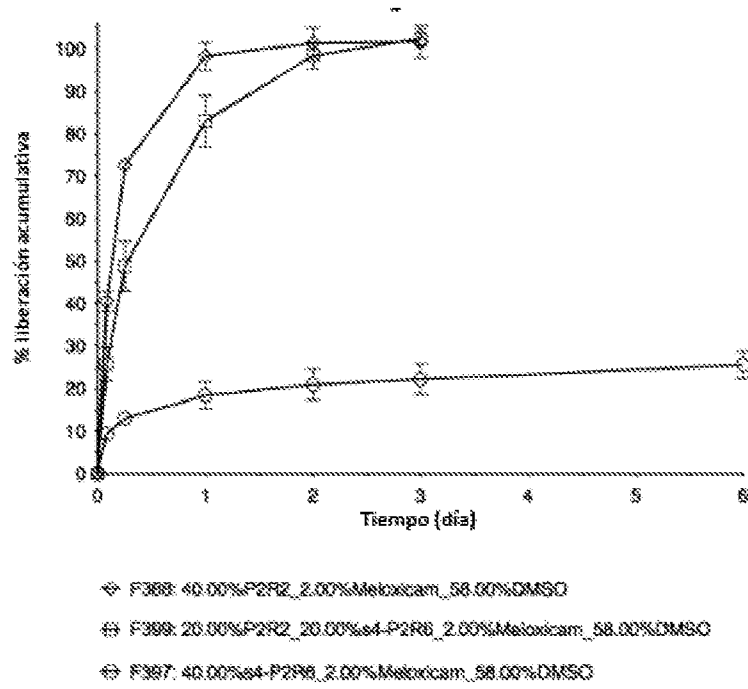


Figura 43

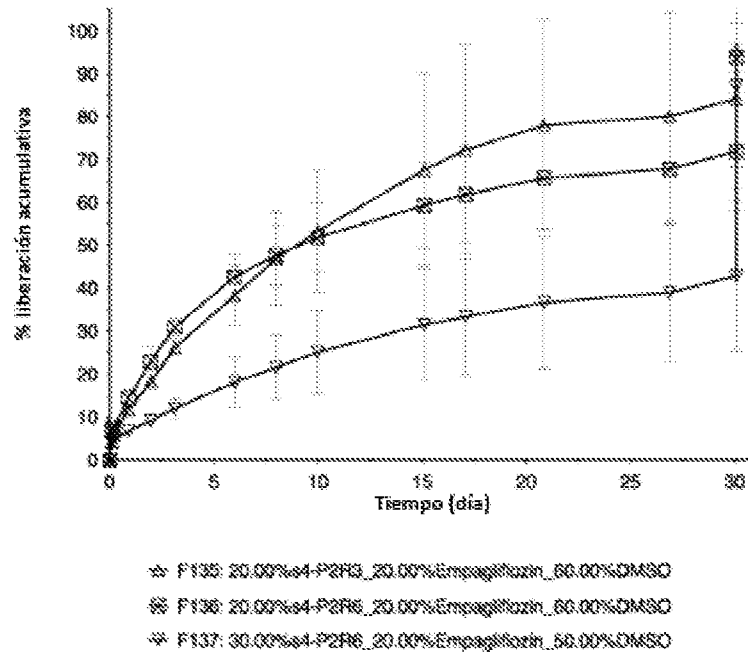


Figura 44

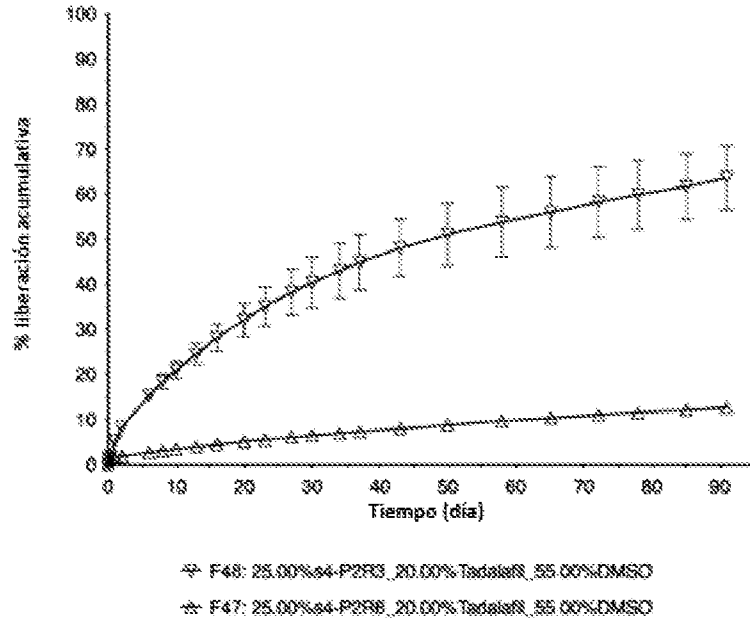
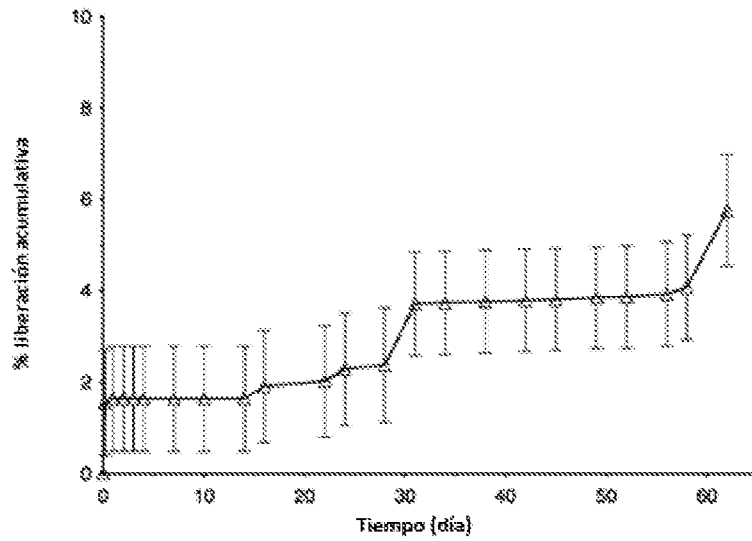


Figura 45



☆ F149: 28.00% α -P2F13_1 50%Streptavidin_70.50%Tripropionin

Figura 46

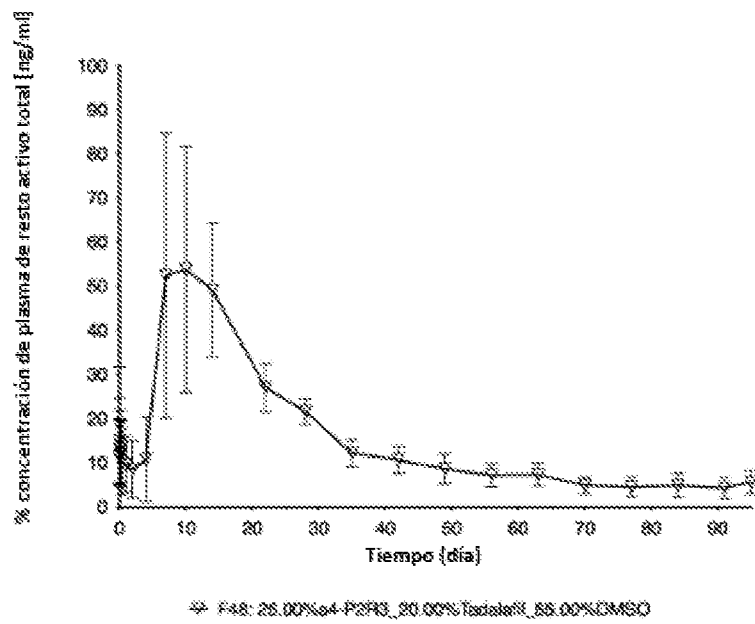


Figura 47

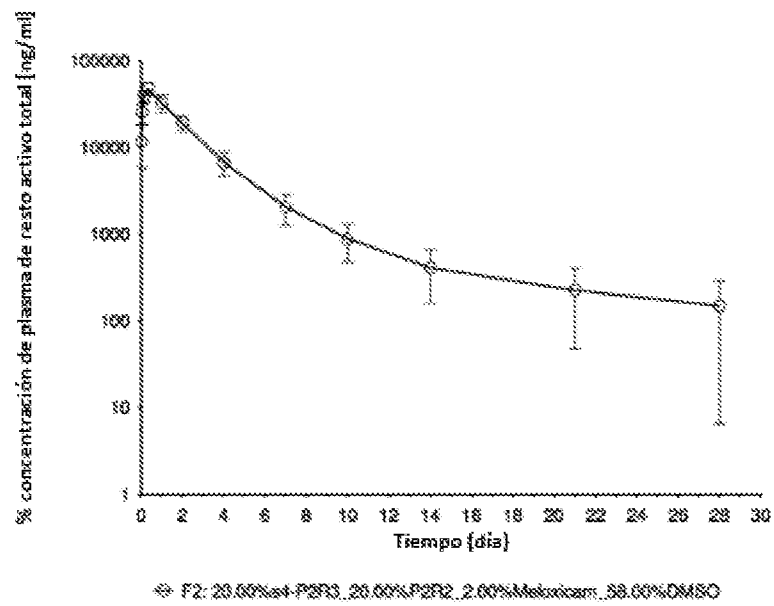


Figura 48

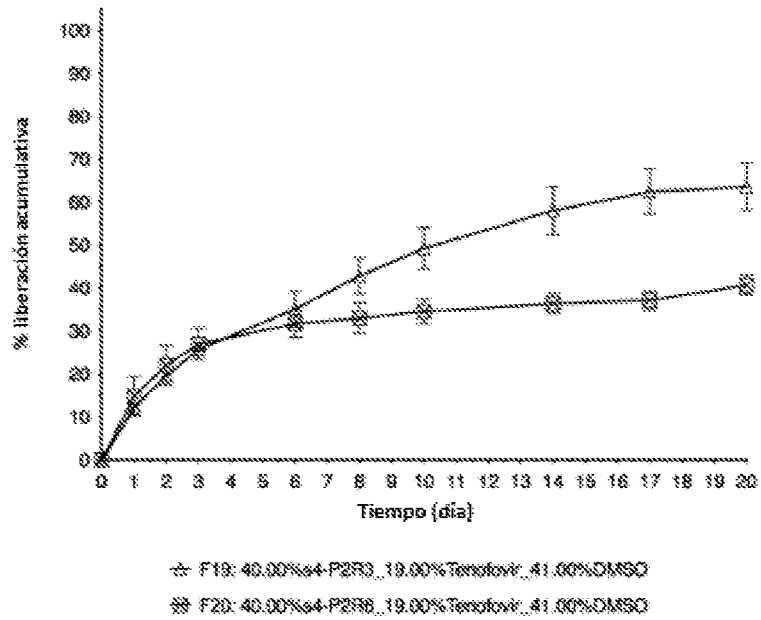


Figura 49

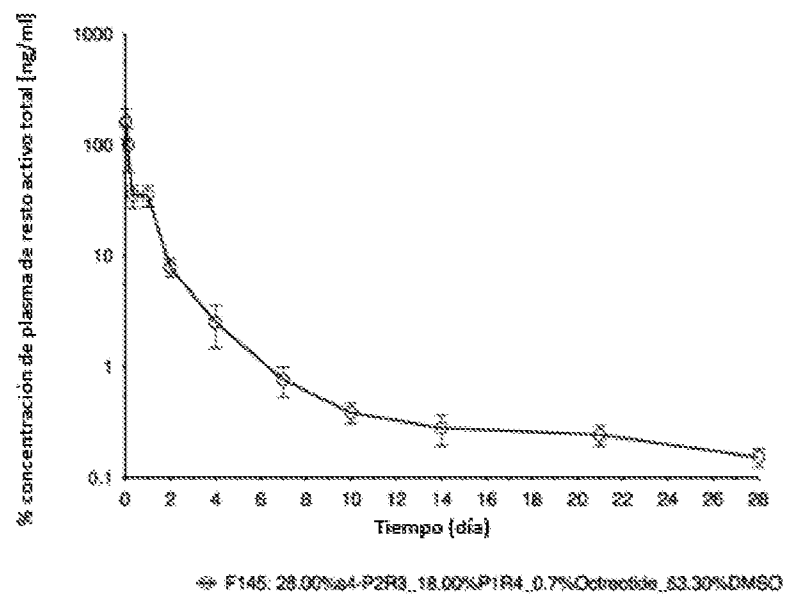


Figura 50

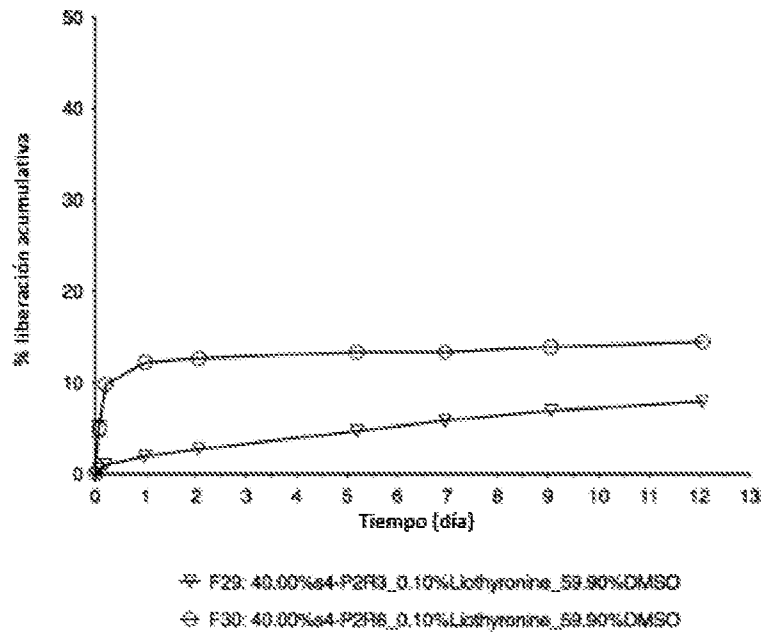


Figura 51

