

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 377**

51 Int. Cl.:

<b>A61L 27/18</b>	(2006.01)	<b>A61L 31/10</b>	(2006.01)
<b>A61L 27/34</b>	(2006.01)	<b>A61L 31/14</b>	(2006.01)
<b>A61L 27/54</b>	(2006.01)	<b>A61L 31/16</b>	(2006.01)
<b>A61L 27/50</b>	(2006.01)		
<b>A61L 27/58</b>	(2006.01)		
<b>A61L 29/06</b>	(2006.01)		
<b>A61L 29/08</b>	(2006.01)		
<b>A61L 29/14</b>	(2006.01)		
<b>A61L 29/16</b>	(2006.01)		
<b>A61L 31/06</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09702328 .7**
- 96 Fecha de presentación: **13.01.2009**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2244752**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.11.2010**

54 Título: **SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN DE UN LÍQUIDO POLIMÉRICO DE BAJA VISCOSIDAD.**

30 Prioridad:  
**10.04.2008 US 100562**  
**14.01.2008 US 13912**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.12.2011**

73 Titular/es:  
**Dunn Research & Consulting, Llc**  
**5021 Kitchell Way**  
**Fort Collins, CO 80524-9289, US**

72 Inventor/es:  
**DUNN, Richard, L.**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

ES 2 370 377 T3

## DESCRIPCIÓN

Sistema de administración de un líquido polimérico de baja viscosidad

## 5 Campo de la invención

Las realizaciones de la presente invención se refieren a métodos y composiciones para la producción de soluciones poliméricas biodegradables de baja viscosidad que comprenden polímeros líquidos biodegradables y un disolvente biocompatible que puede administrarse fácilmente en el cuerpo, dispersándose el disolvente biocompatible en el fluido corporal, dejando un implante líquido polimérico. Los implantes líquidos poliméricos biodegradables son adecuados para la administración de agentes biológicamente activos y para su uso como dispositivos médicos o quirúrgicos.

## 15 Antecedentes de la invención

Los polímeros biodegradables se conocen bien por su uso en aplicaciones biomédicas, tales como suturas, clips quirúrgicos, grapas, implantes y sistemas de administración de fármacos. Estos polímeros incluyen las poliglicolidas, polilactidas, policaprolactonas, polianhídridos, poliortoésteres polidioxanonas, poliacetales, poliesteramidas, poliamidas, poliuretanos, policarbonatos, poli(aminoácidos), polifosfacenos, policetales, polihidroxibutiratos, polihidroxivaleratos y oxalatos de poli-alquileño. Los ejemplos de sus usos se describen en la Patente de Estados Unidos N° 3.297.033 de Schmitt, Patente de Estados Unidos N° 3.636.956 de Schneider, Patente de Estados Unidos N° 4.523.591 de Kaplan, Patente de Estados Unidos N° 3.773.919 de Boswell, Patente de Estados Unidos N° 3.887.699 de Yolles, Patente de Estados Unidos N° 4.155.992 de Schmitt, Patente de Estados Unidos N° 4.379.138 de Pitt et al., Patente de Estados Unidos N° 4.186.189 de Shalaby et al., Patente de Estados Unidos N° 4.767.628 de Hutchinson, Patente de Estados Unidos N° 4.530.840 de Tice, et al., y Patente de Estados Unidos N° 4.891.225 y la patente de EE.UU. N° 4.906.474 de Langer.

Todos los polímeros biodegradables descritos en las patentes anteriores son materiales sólidos que se usan para formar artículos sólidos, tales como suturas, grapas, clips quirúrgicos, implantes o microcápsulas y micropartículas. Como estos polímeros son sólidos, todas sus aplicaciones en el campo de la biomedicina requieren que las estructuras poliméricas se formen fuera del cuerpo, y después se inserten en el cuerpo para su uso. Las suturas, clips y grapas normalmente se colocan en el cuerpo durante un procedimiento quirúrgico. Los implantes sólidos para administración de fármacos se colocan quirúrgicamente o se introducen en el cuerpo usando trocates de gran diámetro. Sólo las microcápsulas y microesferas que incluyen micropartículas pueden inyectarse usando jeringas y agujas convencionales. Sin embargo, la fabricación de micropartículas y nanopartículas es un proceso difícil, con muchas variables que tienen que controlarse para obtener sistemas de administración de fármacos reproducibles. Estos incluyen la selección del disolvente, del polímero, y la concentración del fármaco, temperatura, velocidad de agitación, carga del fármaco, tamaño de partícula, uniformidad del recubrimiento, y porosidad. Normalmente se encuentran problemas de esterilización y estabilidad porque el fármaco está en contacto con el polímero durante las etapas de fabricación y en el almacenamiento. Además, una gran cantidad del fármaco se pierde si la eficiencia de encapsulación no es muy alta durante el proceso de fabricación.

Dunn et al., en las Patentes de Estados Unidos N°. 4.938.763 y 5.278.201, han superado los problemas de administración con los implantes sólidos disolviendo los polímeros sólidos biodegradables en un disolvente biocompatible e inyectando la solución en el cuerpo, usando jeringas y agujas convencionales, en las que el polímero en solución precipita o se coagula en contacto con el fluido corporal acuoso para formar una matriz de implante sólida. El sistema de administración descrito en estas patentes ofrece una serie de ventajas, incluyendo la facilidad de fabricación de la solución polimérica, la incorporación del fármaco en la solución polimérica justo antes de la administración que lleva a un aumento de la estabilidad del fármaco y del polímero, al igual que no hay pérdida de fármaco durante el proceso de fabricación, y la capacidad de esterilizar terminalmente la solución polimérica, así como el fármaco. Sin embargo, hay algunas desventajas con este sistema de formación de polímeros in-situ. Como los polímeros utilizados son sólidos con pesos moleculares relativamente altos, las soluciones poliméricas que se forman a partir de la combinación de polímeros sólidos y disolventes biocompatibles son muy viscosas. Con las altas viscosidades en solución, se requieren agujas de calibre 18-21 para la administración y se necesita una fuerza de inyección considerable. Además, las soluciones viscosas no son fáciles de inyectar en el tejido muscular y los implantes sólidos que se forman a partir de estas soluciones poliméricas tienden a causar irritación local del tejido muscular. Por esta razón, las soluciones poliméricas anteriores normalmente se inyectan por vía subcutánea, formando el material protuberancias muy diferentes y notables.

Bezwada et al., en la Patente de Estados Unidos N° 5.442.033 han intentado superar el uso de disolventes en el sistema de administración de Dunn y la formación de protuberancias del implante sólido mediante el uso de polímeros líquidos biodegradables de caprolactona y lactida. En patentes posteriores, incluyendo, la Patente de Estados Unidos N° 5.631.015; Patente de Estados Unidos N° 5.653.992; Patente de Estados Unidos N° 5.599.852; Patente de Estados Unidos N° 5.728.752, y Patente de Estados Unidos N° 6.335.383, tanto Bezwada como Scopelianos et al. han ampliado este concepto mediante el uso de una variedad de caprolactona, carbonato de trimetileno y otros copolímeros de éter lactona o terpolímeros con glicolida, lactida, o p-dioxanona, para formar

polímeros líquidos biodegradables que se inyectan en el cuerpo sin el uso de disolventes para formar implantes líquidos, que se usan como dispositivos médicos. Tanto Bezwada como Scopelianos indican que el uso de disolventes con el sistema de administración de Dunn es una gran desventaja que han superado con sus polímeros líquidos. Sin embargo, estos polímeros líquidos son materiales muy viscosos con viscosidades normalmente mucho mayores de 5.000 cP a 37 °C, y requieren de agujas de gran calibre 16-18 con jeringas especiales y una fuerza de inyección alta para la administración en el cuerpo. Las grandes desventajas de los sistemas de Bezwada y Scopelianos son las altas viscosidades de los polímeros líquidos y la necesidad de jeringas especiales y agujas grandes.

Tipton et al. en la Patente de Estados Unidos N° 5.747.058 y Gibson et al. en la Patente de Estados Unidos N° 7.053.209 han encontrado que también se pueden usar como implantes líquidos para administración de fármacos, materiales líquidos de alta viscosidad, no poliméricos, no solubles en agua con viscosidades de al menos 5.000 cP a 37 ° C. Además, describen el uso de disolventes biocompatibles para reducir la viscosidad de los líquidos no poliméricos de viscosidad alta a niveles inferiores a 1.000 cP para hacer posible la administración del material en el cuerpo con agujas de calibre más pequeño. Todos estos materiales no son poliméricos y se espera que muestren viscosidades bajas cuando se disuelven en un disolvente biocompatible. Incluso los materiales sólidos no poliméricos como describieron Dunn et al. en la Patente de Estados Unidos N° 5.736.152, cuando se disuelven en disolventes biocompatibles, forman soluciones no viscosas que se pueden inyectar en el cuerpo con agujas y jeringas convencionales para formar implantes no poliméricos que tienen una matriz sólida que tiene una consistencia firme, que va desde gelatinosa hasta impresionable y moldeable, hasta un sólido duro, y denso. Sin embargo, el problema con los materiales no poliméricos es que sus tiempos de degradación en el cuerpo no se pueden variar, ya que son no poliméricos con un solo peso molecular. Además, sus características de liberación no se pueden modificar cambiando la composición molecular como se puede lograr con los materiales poliméricos.

#### D1

El documento WO 96/21427 (Atrix Lab Inc.) desvela un sistema de administración de fármacos líquidos que permanece en el cuerpo de un animal como un líquido *in situ*, hecho de polímeros líquidos biodegradables de bajo peso molecular, insolubles en agua, polímeros líquidos para acelerar la liberación de agentes activos (por ejemplo, fármacos) que son de liberación lenta a través de implantes biodegradables, con aditivos opcionales tales como un agente modificador, evitando así el uso de disolventes orgánicos para eliminar los efectos adversos del fármaco.

#### D2

El documento EP 0635531 (Ethicon Inc. / Bezwada) desvela copolímeros líquidos de  $\epsilon$ -caprolactona y lactida y su uso para la administración, recubrimientos y lubricantes de fármacos, y el uso de disolventes orgánicos como potenciadores de la penetración en la piel para mejorar la administración por vía tópica o transdérmica de fármacos fuera del cuerpo .

#### D3

El documento WO 99/47073 (Merck & Co., Inc.) desvela la liberación controlada *in situ* de una sustancia bioactiva usando una composición polimérica líquida que se formula para formar y mantenerse como un líquido encapsulado como una película recubierta, en contacto con un medio acuoso o fluido corporal.

#### D4

El documento EP 0499164 (CR Bard, Inc.) desvela una composición de una suspensión de partículas sólidas de un polímero hidrófilo en un disolvente o excipiente hidrófobo que se puede inyectar en una parte del cuerpo.

Por lo tanto, existe una necesidad de un método y composición para proporcionar implantes poliméricos líquidos de viscosidades bajas para una administración fácil en el cuerpo usando jeringas y agujas convencionales.

También existe una necesidad adicional de un método y composición para proporcionar implantes líquidos más inyectables, que sean biodegradables, y puedan usarse como dispositivos médicos o quirúrgicos y/o sistemas de administración controlada.

Además, existe la necesidad de contar con tales implantes líquidos en los que la biodegradación de polímeros y las características de administración del fármaco pueden variar en un amplio intervalo de tiempo y de tasas.

### Resumen de la invención

La presente invención se refiere a una composición líquida polimérica, que comprende (a) un polímero líquido biodegradable que comprende un copolímero de lactida y caprolactona con una proporción molar de 75/25 a 25/75, y un peso molecular de 2000 daltons a 20.000 daltons; (b) un disolvente orgánico biocompatible, y (c) una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente biológicamente activo, manteniéndose la composición, cuando se pone en contacto con un medio acuoso o fluido corporal, en forma líquida y no forma un sólido *in situ* . La composición polimérica se usa, por ejemplo, como un sistema de administración de fármacos o dispositivos médicos o quirúrgicos. En realizaciones de la invención, el polímero líquido biodegradable se disuelve en disolventes orgánicos

no tóxicos biocompatibles para formar soluciones de baja viscosidad que pueden inyectarse fácilmente en el cuerpo con las jeringas y agujas convencionales de calibre pequeño. Una vez que la solución líquida polimérica se coloca dentro del cuerpo, el disolvente se dispersa o difunde lejos del polímero, dejando un implante líquido polimérico más viscoso adecuado, por ejemplo, para la administración de un agente activo biológicamente o para su uso como un dispositivo médico o quirúrgico, porque la composición polimérica es un líquido de baja viscosidad, se puede inyectar en el músculo o el tejido subcutáneo, sin dañar el tejido circundante y sin la notable protuberancia observada con implantes sólidos.

En algunas realizaciones, la composición líquida polímero/disolvente se puede usar para formar un implante médico o quirúrgico, inyectándola directamente en una parte del tejido en la que el material formará una película o recubrimiento polimérico, tapón o cualquier otra estructura que se mantiene en forma líquida o consistente después de que el disolvente se haya dispersado. El polímero líquido en forma de una película puede usarse, por ejemplo, para separar los tejidos para evitar la formación de adherencias quirúrgicas. La composición líquida polímero/disolvente también se puede utilizar para revestir o cubrir un catéter interno permanente u otro dispositivo. La composición líquida polímero/disolvente también se puede aplicar para formar un tapón u otra masa líquida que pueden usarse, por ejemplo, para sellar de forma temporal desgarros de tejido o agujeros.

En otras realizaciones, la composición líquida polímero/disolvente se puede usar como un sistema para la administración de un agente biológicamente activo (por ejemplo, un fármaco), que se disuelve o dispersa en la solución líquida polímero/disolvente biocompatible. Cuando la composición líquida polímero/disolvente con el agente activo disuelto o dispersado se inyecta en el cuerpo, el disolvente orgánico con la exposición a un medio acuoso (por ejemplo, los fluidos corporales) se disuelve o se difunde lejos del componente polimérico líquido dejando un implante polimérico líquido viscoso con el agente activo atrapado o encapsulado en el mismo. La característica hidrófila o hidrófoba del polímero líquido combinada con su velocidad de degradación en el organismo se puede usar para controlar la liberación del principio activo durante un periodo de tiempo deseado.

Una realización de un método de acuerdo con la invención incluye la administración a un sujeto (por ejemplo, un paciente), en caso de necesidad de un tratamiento o la prevención, por ejemplo, una cantidad efectiva de la composición líquida polímero/disolvente de la presente invención con un agente bioactivo. Otra realización de un método de la invención incluye la aplicación de la composición líquida polímero/ disolvente con un agente bioactivo, a un dispositivo, tal como un catéter, y la inserción del dispositivo recubierto en el cuerpo de un sujeto para un tratamiento o procedimiento deseado.

La presente composición líquida polímero/disolvente proporciona las ventajas de la aplicación de líquido para formar dispositivos médicos o quirúrgicos y sistemas de administración de agentes activos (por ejemplo, fármacos). La presente composición líquida polímero/disolvente también permite el uso de agujas de calibre más pequeño en comparación con otros sistemas poliméricos líquidos hechos sin un disolvente. Los disolventes que se usan en las composiciones actuales permiten también administrar un agente activo como una solución en contraste con sistemas poliméricos líquidos hechos sin disolventes. El uso del polímero líquido biodegradable en el sistema actual también permite que la velocidad de liberación de un agente activo y la degradación del implante líquido varíen en un intervalo amplio, en contraste con los sistemas de implantes líquidos no poliméricos.

#### **Descripción detallada de la invención**

La composición de la presente invención se refiere a una solución polimérica líquida biodegradable que comprende un copolímero de lactida y caprolactona con una proporción molar de 75/25 a 27/75 y un peso molecular de 2000 daltons a 20.000 daltons, combinada con un disolvente orgánico biocompatible que se disuelve o se dispersa cuando la composición líquida polímero/disolvente se coloca en un cuerpo para formar un material polimérico líquido viscoso en forma de una película, un revestimiento, un tapón u otro elemento. La composición polímero/disolvente comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente biológicamente activo. La composición polimérica implantada se puede usar, por ejemplo, como un dispositivo médico o quirúrgico y/o un sistema de administración de un agente biológicamente activo (por ejemplo, un fármaco).

Tal como se usa en el presente documento, el término "líquido" se refiere a la capacidad de la composición y/o el material polimérico líquido o implantes de experimentar deformación permanente bajo un esfuerzo de cizalla. Las composiciones poliméricas líquidas de acuerdo con la invención poseen una viscosidad, densidad y fluidez para permitir la administración de la composición a través de agujas de pequeño calibre (por ejemplo, calibre 18-26) con una fuerza de inyección moderada usando jeringas convencionales. El material polimérico líquido y los implantes tienen un volumen definido, pero son una masa líquida amorfa sin forma definida. El término "polímero" se refiere generalmente a los copolímeros de que pueden ser lineales, ramificados, injertados y/o con forma de estrella.

Los polímeros sólidos se han usado ampliamente en sistemas de liberación prolongada, tales como los implantes, micropartículas, y geles debido a que el polímero sólido proporciona una barrera a la difusión o disolución del fármaco desde la matriz del polímero. En comparación, los polímeros líquidos con sus estructuras amorfas no suelen proporcionar una liberación prolongada del fármaco y, por lo tanto, rara vez se utilizan en sistemas de liberación de fármaco. Los disolventes orgánicos se han usado en la administración de fármacos para disolver un fármaco para

que pueda administrarse en el cuerpo, pero los disolventes, por sí mismos, no proporcionan una liberación prolongada del fármaco. Como resultado, la creencia convencional ha sido que el uso de polímeros líquidos combinados con disolventes orgánicos biocompatibles para formar implantes poliméricos líquidos liberaría un fármaco u otro agente activo mucho más rápido, para proporcionar cualquier actividad sostenida, debido a la rápida difusión del agente activo a través de una matriz líquida en vez de una matriz sólida cuando se coloca en el cuerpo. Además, la liberación rápida del líquido del sistema polímero/disolvente se espera que conduzca a un impacto inicial inaceptable del fármaco desde el implante. Contrario a esta creencia, sorprendentemente se encontró que las soluciones líquidas polímero/disolvente actuales forman implantes que no se solidifican y se mantienen en forma de líquido viscoso en la inyección en el cuerpo mientras que proporcionan un impacto inicial comparable y liberación prolongada de fármacos y otros agentes activos como los observados con implantes formados a partir de soluciones sólidas polímero/disolvente. La combinación actual de polímeros líquidos biodegradables con disolventes biocompatibles proporciona formulaciones fácilmente inyectables y que pueden filtrarse de manera estéril. El material líquido del implante es biocompatible y las formulaciones pueden inyectarse en los tejidos del cuerpo, sin irritación de los tejidos y protuberancias notables asociadas con implantes sólidos.

Las composiciones se preparan mezclando o combinando el polímero líquido o los polímeros líquidos junto con el disolvente o disolventes orgánicos, que pueden realizarse por cualquier método en un intervalo de temperatura de aproximadamente 10-50 °C (por ejemplo, a unos 25 °C) usando un dispositivo adecuado para conseguir un líquido homogéneo, fluido a temperatura ambiente. Los ejemplos de tales dispositivos incluyen un agitador mecánico, una mezcladora, o un molino de rodillos. Debido a que tanto el polímero como los disolventes son líquidos, se mezclan fácilmente para formar una solución homogénea.

Los polímeros líquidos que se pueden usar de acuerdo con la presente invención son biodegradables y/o bioabsorbibles, permanecen en forma líquida (fluida) a temperatura ambiente (es decir, a 25 °C) hasta la temperatura corporal (es decir, a 37 °C), y tiene una viscosidad volumétrica que permite que la composición sea fácil de administrar, y en algunas realizaciones eficaces proporcionar un perfil de liberación controlada deseado de un agente biológicamente activo a partir del material implantado. Debido a que los materiales del polímero líquido ya son líquidos a temperatura ambiente, permiten el uso de concentraciones más bajas del disolvente biocompatible a usar en la composición para proporcionar una formulación inyectable comparada con las composiciones polímero/disolvente preparadas con polímeros sólidos.

El polímero líquido biodegradable es un copolímero de lactida y caprolactona que tiene una proporción molar de aproximadamente 75/25 a 25/75 con una relación preferida de aproximadamente 50/50, y un peso molecular de aproximadamente 2.000 dalton a cerca de 20.000 dalton con un peso molecular preferido de aproximadamente 3.000 a cerca de 12.000 dalton, determinado por cromatografía de permeación en gel usando un detector de ángulo múltiple de dispersión de luz (GPC-MALS).

Los disolventes que pueden usarse de acuerdo con la invención no son tóxicos y pueden ser hidrófilos o lipófilos dependiendo del perfil de liberación deseado y de la solubilidad del polímero y del agente biológicamente activo en la composición polímero/disolvente. Un disolvente orgánico hidrófilo se disolverá rápidamente en los fluidos corporales dejando que el material polimérico líquido como un implante, por ejemplo, en forma de una película, recubrimiento o tapón. Si un fármaco u otro agente activo se disuelven en una composición líquida polímero/disolvente hidrófila, el agente activo se encapsula o queda atrapado en el material polimérico líquido a medida que el disolvente hidrófilo se disuelve o se dispersa en el fluido corporal. Si se usa un disolvente lipófilo, la disolución o difusión del disolvente lipófilo en el fluido tisular acuoso circundante, será relativamente lenta, con un consiguiente aumento lento de la viscosidad de la composición polímero/disolvente administrada. Sin embargo, un disolvente lipófilo, por su propia naturaleza, retrasará la liberación de un agente activo biológico incorporado en la composición hasta que el disolvente se ha dispersado, dejando el implante líquido polimérico con el agente activo atrapado. Se puede controlar la liberación del agente biológicamente activo ajustando el carácter hidrófilo/lipófilo del polímero y o del disolvente, para proporcionar un impacto inicial bajo y liberación sostenida de ambos fármacos hidrófilos y lipófilos (u otro agente activo). Además, se puede controlar la solubilidad de un agente biológicamente activo hidrófilo o lipófilo para proporcionar soluciones o dispersiones del agente activo en la composición líquida polímero/disolvente.

Los disolventes orgánicos biocompatibles hidrófilos adecuados que se pueden usar de acuerdo con la presente invención tienen una solubilidad en agua superior al 10% en peso del disolvente en el agua. Los ejemplos de disolventes orgánicos biocompatibles hidrófilos incluyen amidas, tales como N-metil-2-pirrolidona (NMP), 2-pirrolidona, N-etil-2-pirrolidona, N-ciclohexil-2-pirrolidona, N-hidroxietil-2-pirrolidona, dimetil acetamida, y dimetilformamida, ácidos como el ácido acético y ácido láctico, alcoholes como el etanol y propanol, ésteres de ácidos monobásicos como el lactato de metilo, el lactato de etilo y acetato de metilo, éteres de alcoholes como el monometil éter de dietilenglicol, glicofurol, glicerol formal, e isopropilidenglicerol (Solketal); sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, lactonas, tales como ε-caprolactona y butirólactona, polihidroxicóholes tales como propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y 1,3 butilenglicol, ésteres de polihidroxicóholes como metoxipolietilenglicol y metoxipropilenglicol; cetonas tales como acetona y metil-etil cetona, y éteres tales como tetrahidrofurano. Los disolventes hidrófilos preferidos incluyen N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, lactato de etilo, glicofurol, glicerol formal, glicerol isopropilideno, propilenglicol, polietilenglicol, metoxipolietilenglicol y

glicol metoxipropileno debido a su capacidad de solvatación y compatibilidad del tejido.

Los disolventes orgánicos biocompatibles lipófilos biocompatibles adecuados que se pueden usar de acuerdo con la invención tienen una solubilidad en agua inferior al 10% en peso del disolvente. Los ejemplos de disolventes orgánicos biocompatibles lipófilos incluyen ésteres de ácidos mono-, di-, y tricarbónicos, tales como acetato de etilo, butirato de etilo, oleato de etilo, palmitato de isopropilo, palmitato de etilo, palmitato de metilo, miristato de isopropilo, malonato de dietilo, succinato de dietilo, adipato de dimetilo, succinato de dimetilo, sebacato de dibutilo, triacetina, citrato de trietilo, tributirina, citrato de acetiltriethyl, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriheptilo, citrato de butiriltriheptilo, y citrato de tributilo, ésteres de ácidos caprílico y/o cáprico con glicerol o alquilenglicoles, tales como MIGLYOL 810 u 812 (triglicéridos caprílico/ cáprico), MIGLYOL 818 (triglicéridos caprílico/cáprico/linoleico), MIGLYOL 829 (triglicéridos caprílico/cáprico/succínico), y MIGLYOL 840 (dicaprilato/caprato de propilenglicol); alcoholes aromáticos tales como alcohol bencílico, ésteres de ácidos aromáticos tales como benzoato de etilo y benzoato de bencilo, ésteres de ácido carbónico tal como carbonato de propileno y carbonato de dimetilo; amidas tales como N,N-dietil-touamida, N-dodecil-2-pirrolidona, N-octil-2-pirrolidona, N-metil-2-caprolactama, y N-dodecil-caprolactama, ácidos grasos tales como ácido heptanoico y ácido oleico, y aceites tales como aceite de sésamo, aceite de cacahuete y aceite de ricino. Los disolventes lipófilos preferidos incluyen acetato de etilo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, triacetina, citrato de trietilo, citrato de acetiltributilo, benzoato de etilo, benzoato de bencilo y aceite de sésamo.

Se pueden usar diferentes combinaciones de disolventes hidrófilos de acuerdo con la invención para obtener niveles más altos o más bajos de solubilidad del polímero líquido y agente bioactivo en la solución resultante. También se puede utilizar una combinación de disolventes orgánicos para controlar la velocidad de liberación de un agente activo controlando la velocidad a la que el disolvente se disuelve o se dispersa, cuando la composición líquida polímero/disolvente/agente activo se coloca en el cuerpo. Del mismo modo, también se pueden usar las combinaciones de diferentes disolventes lipófilos para controlar la solubilidad del polímero líquido y del agente activo en el disolvente y la liberación de los agentes activos en el cuerpo. En otras realizaciones, se pueden usar combinaciones de disolventes hidrófilos y lipófilos para obtener las características óptimas del disolvente para un sistema de distribución. Los ejemplos incluyen una combinación de N-metil-pirrolidona y triacetina que proporciona un disolvente más hidrófobo que solo la N-metil-pirrolidona, y una combinación de N-metil-pirrolidona y etanol, que ofrece un disolvente más hidrófilo que la N-metil-pirrolidona sola.

El disolvente orgánico se añade normalmente a las composiciones en una cantidad comprendida entre aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 70 por ciento en peso, en relación al peso total de la composición. Preferentemente, el disolvente está presente en la composición en una cantidad comprendida entre aproximadamente 30 por ciento a aproximadamente 60 por ciento en peso. La concentración de disolvente permite al nivel polimérico líquido en la composición abarcar aproximadamente 30 por ciento aproximadamente 90 por ciento en peso, preferentemente aproximadamente 40 por ciento a 70 por ciento en peso con respecto a la composición general. Las concentraciones líquidas polímero/disolvente permiten que las composiciones polímero líquido/disolvente se inyecten fácilmente con jeringas y agujas convencionales de calibre pequeño (por ejemplo, aproximadamente calibre 18-26) a diferencia de las formulaciones poliméricas líquidas que se han descrito anteriormente, por ejemplo, Bezwada y Scopelianos, que en algunas realizaciones, a diferencia de las composiciones actuales, requieren la adición de un material particulado para alcanzar una viscosidad aceptable para la inyección con una jeringa y aguja. Las composiciones de la invención pueden administrarse en el cuerpo de un sujeto humano o animal, como un perro, gato, caballo, etc.

La composición se puede aplicar o se inyecta en el cuerpo de un sujeto o sobre un objeto (por ejemplo, una malla, catéter, tornillo, placa, tachuela, alfiler, grapa, esponja, etc.) usando un dispositivo tal como una jeringa o una aguja. Se puede colocar un dispositivo con la composición en el mismo cuerpo del sujeto. El componente polimérico líquido de las composiciones implantadas polímero/disolvente de la invención fluirán y llenarán los vacíos que deja el disolvente orgánico, mientras se dispersa del material implantado. El material líquido polimérico implantado se mantiene como un líquido o con consistencia fluida (convertible en fluido), pero no una consistencia gelatinosa o sólida, ni una matriz microporosa sólida o gelatinosa. El implante polimérico líquido se biodegrada gradualmente en el cuerpo del sujeto a través del tiempo.

Las composiciones líquidas polímero/disolvente pueden usarse, por ejemplo, para una diversidad de aplicaciones médicas y quirúrgicas. Por ejemplo, las composiciones líquidas polímero/disolvente pueden inyectarse o aplicarse a los tejidos blandos o mallas quirúrgicas para formar un recubrimiento protector o película para prevenir o minimizar la formación de adherencias de tejido. Las composiciones también se pueden aplicar como películas, por ejemplo, para recubrir los injertos vasculares para evitar la formación de coágulos de sangre, como tapones de líquido, por ejemplo, para sellar fugas de líquido o aire, o como una sustancia que se inyecta, por ejemplo, para reparar o aumentar un tejido corporal. Debido a la baja viscosidad de la solución las composiciones líquidas polímero/disolvente se pueden inyectar, por ejemplo, en los tejidos faciales usando agujas de calibre pequeño (por ejemplo, 18-26) para camuflar cicatrices, rellenar depresiones, y suavizar irregularidades. Las composiciones también se pueden aplicar para restaurar o mejorar la función del esfínter, y como material de relleno de uso general en el cuerpo.

En otras realizaciones, las composiciones líquidas polímero/disolvente pueden usarse como implantes de liberación controlada para proporcionar un sistema de administración en el que se añade un fármaco u otro agente biológicamente activo a la composición líquida polímero/disolvente antes de inyectarse en el cuerpo. Tras la exposición al fluido corporal, el disolvente orgánico se disuelve o se dispersa en el fluido tisular acuoso para dejar que el polímero líquido más viscoso se libere del agente activo encapsulado o atrapado. Sorprendentemente, basándose en el uso de polímeros sólidos sólo para formar implantes sólidos por Dunn et al. y el uso de polímeros líquidos sin ningún tipo de disolventes descrito por Bezwada y Scopelianos, el implante líquido polimérico que se forma a partir de composiciones de la presente invención por la disolución o dispersión del disolvente se puede usar para controlar la liberación de agentes biológicamente activos con impacto inicial bajo y liberación prolongada del fármaco.

La velocidad de liberación del agente activo (por ejemplo, un fármaco) se puede controlar mediante la composición de los polímeros biodegradables y/o por el carácter hidrófilo o lipófilo del disolvente orgánico que se usa. La composición del polímero líquido (es decir, el tipo de monómero que se usa o la relación de monómeros para copolímeros o terpolímeros, los grupos finales de las cadenas del polímero, y el peso molecular del polímero) determinarán el carácter hidrófilo o lipófilo del material polimérico líquido, así como el tiempo de degradación del implante polimérico líquido. Se pueden usar polímeros líquidos más hidrófilos (por ejemplo, ácido poliláctico) y/o disolventes más hidrófilos (por ejemplo, N-metil-2-pirrolidona) como agentes activos en las aplicaciones en las que sean necesarias velocidades de liberación más rápidas y una duración más corta de la liberación (por ejemplo, aproximadamente de 1 a 3 días). Para una liberación de agentes activos más lenta y en la que se deseen periodos más largos de liberación para administración prolongada (por ejemplo, alrededor de 70-90 días), se pueden usar ventajosamente polímeros líquidos más hidrófobos y de degradación más lenta (por ejemplo, policaprolactona) y/o más disolventes lipófilos (por ejemplo, triacetina). Para velocidades aún más lentas y mayor duración de la liberación de un agente activo, el agente activo en sí mismo puede ser más insolubles en agua mediante la utilización de agentes activos, por ejemplo, en forma de sales lipófilas, complejos de fármacos, y/o ésteres, amidas o éteres de profármaco. Por lo tanto, se pueden usar diversas formas del fármaco u otro agente biológicamente activo cuando sea necesario. La composición incluye el agente activo en una cantidad eficaz para proporcionar el efecto terapéutico deseado importante en el periodo de liberación. El intervalo de concentración del agente activo en la composición puede variar, por ejemplo, de acuerdo con el agente activo, la formulación y la velocidad de liberación del material implantado, y pueden ir, por ejemplo, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30% de peso. El implante líquido polimérico libera una cantidad eficaz del agente bioactivo por difusión o disolución del implante líquido a medida que se biodegrada en el cuerpo.

Las expresiones "agente biológicamente activo", "agente bioactivo" o "agente activo" como se usan en el presente documento, se refieren a un fármaco u otra sustancia que proporciona un efecto biológico y actúa de forma local o sistémica en el tratamiento, terapia, cura y/o prevención de una enfermedad, trastorno o otra dolencia. Los agentes biológicamente activos representativos incluyen, sin limitación, los antibióticos, antimicrobianos, anti-infecciosos, antígenos, anti alérgicos, agentes anti-inflamatorios esteroideos, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, agentes anti-tumorales, fármacos contra el cáncer, descongestionantes, mióticos, anticolinérgicos, simpaticomiméticos, sedantes, hipnóticos, energizantes psíquicos, tranquilizantes, esteroides androgénicos, estrógenos, agentes progestacionales, agonistas y antagonistas de LHRH, somatotropinas, antagonistas de narcóticos, agentes humores, prostaglandinas, analgésicos, antiespasmódicos, antipalúdicos, antihistamínicos, agentes cardioactivos, agentes antiparkinsonianos, agentes antihipertensivos, vacunas, antígenos, antivirales, antipsicóticos, inmunosupresores, anestésicos, antifúngicos, antiproliferativos, anticoagulantes, antipiréticos, antiespasmódicos, factores de crecimiento, factores de adhesión celular, citocinas, modificadores de respuesta biológica, y agentes nutricionales. Los ejemplos de agentes biológicamente activos incluyen cisplatino, carboplatino, anastrozol, fulvestrant, exemestano, estradiol, testosterona, misoprostol, hormona estimulante del folículo, dustasterida, doxiciclina, ciprofloxacina, quinolona, ivermectina, haloperidol, diazepam, risperidona, olanzapina, naltrexona, fentanilo, buprenorfina, butorfanol, loperamida, nafarelina, buserelina, histrelina, deslorelina, leuprolida, goserelina, triptorelina, ganirelix, abarelix, cetorelix, teverelix, octreotida, lanreotida, hormona de crecimiento humana, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, interleucina, calcitonina, hormona del crecimiento de liberación de péptidos, péptidos similares a glucagón, factor de estimulación de colonias de granulocitos, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento similar a la insulina, factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento de fibroblastos, proteína morfogénica ósea, eritropoyetina, y sales, complejos, profármacos, y análogos de los mismos.

El agente biológicamente activo puede ser, por ejemplo, un compuesto orgánico simple, péptido, proteína, material de ADN o ARN. El agente biológicamente activo puede estar en forma de líquido o sólido finamente dividido que está disuelto o dispersado en la composición líquida polímero/disolvente. El agente activo se incorpora a la composición en una cantidad suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado, el perfil de liberación deseado, y el periodo de liberación del agente activo deseado. No hay límite superior crítico de la cantidad de principio activo que está dispersado o disuelto en la solución líquida polímero/disolvente, siempre y cuando la solución tenga una viscosidad fluida aceptable para la inyección a través de una jeringa de aguja de calibre pequeño (por ejemplo, de calibre de 18 - 26). El límite más bajo del agente biológicamente activo incorporado en la solución líquida polímero/disolvente depende de la actividad del agente activo, la velocidad de liberación necesaria para alcanzar el nivel terapéutico deseado, y la duración del tiempo de tratamiento. El agente biológicamente activo normalmente

está presente en la composición en un intervalo de aproximadamente 0,1 por ciento a 30 por ciento en peso con relación al peso total de la composición, y más preferentemente, en un intervalo de aproximadamente 1 por ciento a 15 por ciento en peso. Ambos agentes biológicamente activos solubles e insolubles pueden incorporarse en el sistema líquido polímero/disolvente. Las realizaciones de las composiciones líquidas polímero/disolvente/composiciones de fármacos incluyen formulaciones con lactida/ polímeros líquidos de caprolactona disueltos en N-metil-2-pirrolidona a aproximadamente 40% a 70% en peso de polímero líquido y que contienen, por ejemplo, cisplatino a aproximadamente 4-12% o, preferentemente, aproximadamente 8% en peso, carboplatino aproximadamente de 5 a 15% o, preferentemente aproximadamente 10% en peso, buprenorfina aproximadamente de 0,1 a 4% o preferentemente 1,0%, en peso, hclato de doxiciclina aproximadamente 6-14% o, preferentemente, aproximadamente 10% en peso, haloperidol a aproximadamente 1-4%, o preferentemente 2% en peso, y pamoato de triptorelina a aproximadamente 2%-10% o preferentemente aproximadamente 5% en peso, siendo el % en peso con relación al peso total de la composición .

Las composiciones pueden incluir opcionalmente uno o más adyuvantes o aditivos, por ejemplo, colorantes biocompatibles y no tóxicos, diluyentes, olores, vehículos, excipientes, estabilizadores, modificadores de la velocidad de liberación, o similares.

Los componentes para la formación de las composiciones de la invención pueden empaquetarse por separado y combinarse dentro de un envase como un conjunto. Por ejemplo, una realización de un conjunto puede incluir un recipiente con el copolímero líquido farmacéuticamente aceptable biodegradable, un recipiente con el disolvente orgánico biocompatible que es soluble o dispersable *in situ* en un fluido corporal, y al menos un recipiente de una cantidad eficaz terapéuticamente de un agente biológicamente activo en un vehículo farmacéuticamente aceptable o diluyente, una jeringa u otro dispositivo para la administración de la composición líquida, y las instrucciones o indicaciones para la preparación y administración de las composiciones para formar un implante polimérico. Por otra parte, una realización de un conjunto puede contener una jeringa de la composición líquida polímero/composición de disolvente y una jeringa separada con el agente biológicamente activo que se pueden acoplar juntas para mezclar el agente biológico con la composición líquida polímero/composición de disolvente antes de la inyección en el cuerpo. Otra realización de un conjunto puede incluir un recipiente o una jeringa de la composición líquida polímero/disolvente/agente biológicamente activo si el agente es estable en la composición líquida polimérica.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos se establecen en adelante como representantitos de la presente invención. Estos ejemplos no deben interpretarse como una limitación del alcance de la invención, puesto que estas y otras realizaciones equivalentes serán evidentes en vista de la presente descripción y las reivindicaciones adjuntas.

#### **Ejemplo 1: preparación de un polímero líquido 50/50 de DL-Lactida/Caprolactona con alto peso molecular y alta viscosidad fluida (DL-PLC-APM 50/50).**

Se secó un matraz de 250 ml, de fondo redondo y una sola boca, con un secador de aire y se lavó abundantemente con nitrógeno durante varios minutos. A continuación, se colocó una unión de vidrio en T en la parte superior del matraz, se conectó una toma de nitrógeno al lado de la unión en T, y se conectó la parte superior de la unión en T a un tubo de goma que conducía a una pipeta de vidrio sumergida en agua. Se fijó el flujo de nitrógeno para proporcionar un burbujeo constante de nitrógeno en el agua.

el sistema catalítico se preparó disolviendo 0,2710 gramos de 2-etilhexanoato de estaño (II) en 2 ml de tolueno en un vial pequeño. El vial se lavó abundantemente con nitrógeno y se tapó.

A continuación, se pesaron 72,3 gramos (0,50 moles) de DL-lactida (Purac) y se colocaron en el matraz de fondo redondo. Después, se pesaron 57,1 gramos (0,50 moles) de  $\epsilon$ -caprolactona (Fluka) y se colocaron en el matraz. Se añadieron a esta mezcla 5,6 ml (0,025 moles) de dodecanol y 0,1 ml del catalizador de estaño. El matraz de fondo redondo se colocó en un baño de aceite y se calentó a 160 °C durante 18 horas, agitando con una barra de agitación magnética. El matraz se enfrió a 110 °C y se extrajo el vacío durante 12 horas para retirar cualquier monómero residual. El matraz se enfrió a temperatura ambiente, se liberó el vacío, y se transfirió el polímero viscoso líquido espeso a un recipiente de vidrio sellado. Se obtuvieron un total de 96,7 gramos del polímero líquido viscoso. El peso molecular ( $P_n$ ) del copolímero según se determinó en la cromatografía de permeación en gel con un detector de ángulo múltiple de dispersión de luz (GPC-MALS) era 8.250 daltons, con una polidispersidad ( $P_w/M_n$ ) de 1,13.

#### **Ejemplo 2: Preparación de un polímero líquido 50/50 de DL-Lactida/Caprolactona con bajo peso molecular y baja viscosidad fluida (DL-PLC-BPM 50/50).**

Se repitió sustancialmente el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se añadieron 13,6 ml (0,061 moles) de dodecanol y 0,1 ml de catalizador de estaño a 72,1 gramos (0,50 moles) de DL-lactida y 57,2 gramos (0,50 moles) de caprolactona. La mezcla se calentó a 160 °C durante 20 horas y se retiró el monómero residual al vacío a 110 °C durante 12 horas. Se obtuvieron un total de 123,1 gramos de polímero líquido viscoso después de la transferencia a un recipiente de vidrio sellado. La viscosidad fluida de este copolímero fue menor que la del copolímero obtenido en



el Ejemplo 1 como se evidencia por la cantidad de polímero que se puede verter del matraz de fondo redondo al recipiente de vidrio sellado. El color de este copolímero también fue un poco más amarillo que el del copolímero preparado en el Ejemplo 1. El peso molecular ( $P_m$ ) de este polímero líquido según se determinó por GPC-MALS era 5903 daltons y la polidispersidad ( $P_m / M_n$ ) fue de 1,3.

**Ejemplo 3: Preparación de una solución polimérica líquida 80/20 de alta viscosidad en N-metil-2-pirrolidona.**

Se pesó el polímero de alto peso molecular y alta viscosidad fluida obtenido en el Ejemplo 1 (23,1 gramos), en un recipiente de vidrio y se añadieron 5,8 gramos de N-metil-2-pirrolidona (NMP) al polímero líquido. La mezcla se calentó con un secador de aire en un esfuerzo para disolver completamente el copolímero, sin embargo, la disolución completa requirió que el contenido se agitara con una espátula durante aproximadamente 15 minutos para obtener una solución con un 80% p/p de copolímero y un 20% p/p de NMP. La solución todavía era viscosa, pero más fluida que el polímero líquido sin disolvente.

**Ejemplo 4: Preparación de una solución polimérica líquida 60/40 de alta viscosidad en N-metil-2-pirrolidona**

Se pesaron 14,6 gramos del polímero de alto peso molecular y alta viscosidad fluida obtenido en el Ejemplo 1 en un recipiente de vidrio y se añadieron 9,6 gramos de NMP al polímero líquido. Se agitó la mezcla con una espátula durante varios minutos para disolver completamente el polímero. La solución polimérica líquida resultante con 60% p/p de copolímero y 40% NMP fue mucho menos viscosa que la solución obtenida en el Ejemplo 3.

**Ejemplo 5: Preparación de una solución polimérica líquida 80/20 de baja viscosidad en N-metil-2-pirrolidona**

Se pesó el polímero de bajo peso molecular y baja viscosidad fluida obtenido en el Ejemplo 2 (23.1 gramos) en un recipiente de vidrio y se añadieron 5,8 gramos de NMP al copolímero líquido. Se agitó la mezcla con una espátula hasta que el polímero se disolvió completamente. La solución polimérica líquida resultante con 80% p/p de copolímero líquido y 20% p/p de NMP tenía aproximadamente la misma viscosidad fluida que la solución 60/40 del copolímero de alto peso molecular descrito en el Ejemplo 4.

**Ejemplo 6: Preparación de una formulación cisplatino/polímero líquido**

Se pesó el copolímero de peso molecular más bajo obtenido en el Ejemplo 2 (29.2 gramos) en un recipiente de vidrio y se añadieron 19,5 gramos de NMP al copolímero. Se agitó la mezcla vigorosamente con una espátula hasta que todo el copolímero se había disuelto para dar una solución con 60% p/p de copolímero y 40% p/p de NMP. Esta solución polimérica líquida se extrajo en una jeringa grande de plástico y se transfirió la cantidad deseada de solución polimérica a jeringas de polipropileno con cierre roscado (tipo luer) macho, resistentes a rayos gamma, de 1,2 ml, usando un conector de acero inoxidable hembra. Después de la operación de llenado, cada jeringa se cubrió con un tapón de polipropileno con cierre roscado (tipo luer) hembra, y se colocaron las jeringas en una bolsa para su esterilización por exposición a radiación gamma a 25 kGy.

Se pesó polvo de cisplatino en bandejas de plástico en las cantidades requeridas para dar formulaciones con 8% en peso de fármacos cuando se mezcla con las soluciones poliméricas líquidas, y se trasladó el fármaco a las jeringas de polipropileno con cierre roscado (tipo luer) hembra con los émbolos retirados. Después de colocar el cisplatino en las jeringas desde la parte superior de la jeringa, con las tapas colocadas, se volvieron a insertar los émbolos en las jeringas, y las jeringas mantuvieron con la punta hacia arriba, las tapas se aflojaron, y las puntas de los émbolos, con el cisplatino contenido, se aspiraron hacia las puntas hasta que sólo había un pequeño espacio entre el fármaco y la punta de la jeringa. Las tapas se apretaron entonces, y las jeringas se dejaron de lado para el etiquetado. Las dosis y pesos de llenado que se prepararon se enumeran en la Tabla 1.

**TABLA 1**

<b>Dosis y peso de llenado de formulaciones poliméricas líquidas de cisplatino/polímero líquido</b>	
<b>Dosis de Cisplatino</b>	<b>Peso de llenado de las jeringas</b>
Dosis de 50 mg	760 mg de solución polimérica líquida 66 mg de cisplatino
Dosis de 30 mg	529 mg de solución polimérica líquida 46 mg de cisplatino
Dosis de 20 mg	414 de solución polimérica líquida 36 mg de cisplatino
Dosis de 10 mg	299 mg de solución polimérica líquida 26 mg cisplatino

**Ejemplo 7: Evaluación de las formulaciones de cisplatino/polímero líquido en perros**

Se evaluaron las formulaciones de cisplatino/polímero líquido descritas en el Ejemplo 6 en perros con diversas formas de cáncer. La dosis específica de cisplatino administrado en la formulación polimérica líquida se determinó por el peso del perro al que se estaba tratando.

Antes de la administración, se acopló una jeringa llena con una solución polimérica líquida a la jeringa con polvo seco de cisplatino usando sistema de cierre roscado (tipo luer). Después, se hicieron pasar los contenidos de la solución polimérica líquida a la jeringa con polvo de cisplatino presionando el émbolo. La mezcla de polvo de cisplatino y solución polimérica líquida se devolvió de nuevo a la jeringa del polímero líquido, y esta etapa se repitió aproximadamente 50 veces de una a otra, para completar la mezcla del cisplatino con la solución polimérica líquida. Después se atrajo la mezcla homogénea hacia el interior de la jeringa de líquido polimérico, las dos jeringas se separaron, y una aguja de jeringa se conectó a una jeringa de líquido polimérico con la formulación cisplatino/polímero líquido. Después, se inyectó la formulación por vía intramuscular en el animal a la dosis deseada, usando una aguja de calibre 20. Las muestras de sangre de los animales tratados se tomaron al inicio del estudio y tras 1, 2, 3 y 4 semanas, y se analizaron como indicadores de los niveles de neutrófilos de la liberación y actividad del cisplatino. El cisplatino es un fármaco contra el cáncer conocido por reducir el recuento de neutrófilos en los perros cuando se administra por vía intravenosa en una solución acuosa.

Con cada animal, el recuento de neutrófilos comenzó a disminuir inmediatamente después de la administración de la formulación, lo que indica que el cisplatino activo se estaba liberando. El recuento de neutrófilos continuó disminuyendo, con valores mínimos alcanzados en aproximadamente dos semanas, tras lo cual los valores aumentaron lentamente. Estos datos mostraron que el cisplatino se liberó de la formulación del polímero líquido en forma de liberación sostenida. En la Tabla 2 se muestra una comparación de los niveles de neutrófilos obtenidos con la formulación del polímero líquido que se obtiene con una formulación similar usando un polímero sólido 50:50 poli(DL-lactida-glicolida) (PLG) disuelto en NMP.

**TABLA 2**

<b>Comparación de recuento de neutrófilos con formulaciones de cisplatino</b>					
	<b>Recuento de neutrófilos</b>				
<b>Polímero</b>	<b>Inicial</b>	<b>Semana 1</b>	<b>Semana 2</b>	<b>Semana 3</b>	<b>Semana 4</b>
PLG Sólida	12,32	8,46	7,11	7,36	12,36
PLC Líquida	11,16	6,72	5,30	9,02	12,08

Estos datos muestran que la formulación polimérica líquida dio como resultado niveles más bajos de neutrófilos que la formulación polimérica sólida, lo que indica una mayor liberación activa de cisplatino y, sorprendentemente, se mantuvo la reducción de los niveles de neutrófilos durante aproximadamente el mismo periodo de tiempo con las dos formulaciones.

**Ejemplo 8. Preparación de una formulación de buprenorfina HCL/polímero líquido**

Se disolvieron 6,0 gramos del copolímero de bajo peso molecular descrito en el Ejemplo 2 en 6,0 gramos de NMP para dar una solución al 50% p/p de copolímero y 50% p/p de NMP. Esta solución no era viscosa y pudo extraerse fácilmente en una jeringa usando una aguja de calibre 20, se colocaron 5,0 gramos de esta solución polimérica líquida en una ampolla de vidrio y se colocaron 50 miligramos de buprenorfina HCL en polvo de un recipiente de pesado en la ampolla con la solución polimérica para proporcionar una formulación con aproximadamente 1% p/p de fármaco. La buprenorfina es un analgésico agonista-antagonista de opioide. La mezcla se agitó vigorosamente con una espátula hasta que parecía que la buprenorfina HCL en polvo se había disuelto por completo. La solución polimérica con el fármaco disuelto, se introdujo dentro de una jeringa de plástico con una punta de cierre roscado (tipo luer) macho. La jeringa de plástico con la solución polímero/fármaco se unió a la punta de cierre roscado (tipo luer) hembra de un filtro estéril de Advantec Mfgs, Inc. La carcasa del filtro era de polipropileno y el propio filtro de teflón hidrófobo con un tamaño de poro de 0,20 µm y un diámetro de 25 mm. Se hizo pasar la solución polímero líquido/fármaco fácilmente a través del filtro de 0,25 µm para proporcionar una formulación polímero líquido/disolvente/buprenorfina HCL transparente y estéril que se colocó en una ampolla con una tapa de goma y se almacenó. El análisis de la formulación mediante espectroscopia ultravioleta visible (UV) mostró que el fármaco estaba presente en una concentración de aproximadamente 0,98% p/p.

**Ejemplo 9. Evaluación de la eficacia de una formulación de buprenorfina HCL/polímero líquido en un modelo de dolor de rata.**

Se seleccionaron ratas macho Sprague Dawley para el estudio que involucró el procedimiento de coletazo de rata en

agua caliente para determinar la eficacia de la formulación de buprenorfina/polímero líquido en la reducción del dolor. Antes de la administración de las formulaciones, cada rata tenía su cola colocada en un baño de agua para observar si el animal sentía el malestar momentáneo del calor y si movía su cola, en respuesta a los estímulos de calor. Se registró el periodo de tiempo en segundos requerido para que la rata moviera su cola. Si el animal no movía su cola en 10 segundos, la cola se retiraba del baño de agua.

Se usaron tres ratas para cada grupo de ensayo. Los tres grupos estaban formados por la solución de polímero líquido/NMP sin fármaco (vehículo de control), la formulación de polímero líquido/NMP/buprenorfina HCL en una dosis de fármaco de 0,6 mg, y la formulación de polímero líquido/NMP/buprenorfina HCL en una dosis de fármaco de 1,8 mg. A cada uno de los animales del grupo del vehículo de control se les inyectó, en la región escapular, 180 µl de la solución de polímero líquido/NMP usando una aguja de calibre 20. A las ratas con una dosis de fármaco de 0,6 mg se les inyectaron 60 µl de la solución de polímero líquido/fármaco y a los animales con una dosis de fármaco de 1,8 mg se les inyectaron 180 µl de la solución de polímero/fármaco. Todas las inyecciones fueron bien, sin problemas de administración, sin protuberancias de implante aparentes, y sin efectos de irritación aparente de los tejidos locales. Cada animal se ensayó entonces para su respuesta al estímulo de agua caliente a las 4, 8, 24, 32, 40, 52, 60 y 72 horas. Los resultados se presentan la Tabla 3.

TABLA 3.

Resultados de coletazos en agua caliente con la formulación de polímero líquido/buprenorfina			
	Tiempo de respuesta (segundos)		
Punto temporal	Vehículo	Dosis 0,6 mg	Dosis 1,8 mg
Inicial	1,00	1,00	1,66
4 horas	2,00	5,66	5,00
8 horas	2,00	6,00	4,66
24 horas	2,00	3,66	3,33
32 horas	1,33	3,00	3,33
40 horas	2,00	2,33	4,33
52 horas	1,33	2,00	3,33
60 horas	1,66	2,66	2,66
72 horas	1,33	2,00	2,33

Los datos muestran que en todos los puntos temporales los tiempos de respuesta fueron mayores con las formulaciones poliméricas líquidas de buprenorfina que con el vehículo de control. Esto indica que el fármaco se liberaba en forma activa hasta 72 horas. Normalmente, la buprenorfina HCL dada en una solución acuosa proporciona una eficacia en ensayo de coletazo en ratas sólo alrededor de 5 horas, por lo tanto, la liberación prolongada del fármaco activo la proporcionó la formulación del polímero líquido.

#### **Ejemplo 10. Preparación de una formulación de buprenorfina en forma de base/polímero líquido**

Se disolvieron 10 gramos del copolímero de bajo peso molecular, descrito en el Ejemplo 2, en 10,1 gramos de NMP para dar una solución de 50% p/p de copolímero y 50% p/p de NMP. A esta solución se le añadieron 0,2085 gramos de buprenorfina en forma de base. La base blanca en polvo se mezcló minuciosamente y las partículas se trituraron hasta que se obtuvo una solución transparente. A continuación, se añadieron 0,4170 gramos de ácido palmítico a la solución de polímero/fármaco/NMP para dar un complejo con la buprenorfina en forma de base para formar palmitato de buprenorfina. El ácido palmítico blanco en escamas se trituró y se mezcló minuciosamente hasta que se obtuvo una solución transparente. Después se filtró la solución resultante a través de un filtro Teflón 0,20 µm como se describe en el Ejemplo 8 para producir una solución estéril con 1% p/p de buprenorfina y 2% p/p de ácido palmítico. La solución estéril se almacenó en una ampolla de vidrio con una tapa de goma hasta que se necesitó.

#### **Ejemplo 11. Evaluación farmacocinética de formulaciones de buprenorfina/polímero líquido**

Las muestras de la formulación de buprenorfina HCL/polímero líquido descrita en el Ejemplo 8 y la formulación de buprenorfina en forma de base/polímero líquido descrita en el Ejemplo 10, se evaluaron en perros para la liberación in vivo del fármaco. Se utilizó como control una solución acuosa de buprenorfina HCL disponible en el mercado (Buprenex®). La formulación de control Buprenex® se administró a los perros por vía subcutánea cada 8 horas a una dosis de 0,03 mg/kg durante 64 horas (nueve administraciones) para dar una dosis total de 0,27 mg/kg. Se

administraron las dos formulaciones poliméricas líquidas sólo una vez en una dosis total de 0,27 mg / kg para que coincidiera con la dosis administrada con el control de Buprenex®. Se recogieron las muestras de sangre de los perros a 0 (dosis de antes de la administración), y a 1, 4, 8, 12, 24, 48, 72 y 90 horas después de la administración y se separaron en plasma para el análisis de la concentración de buprenorfina por cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC/MS/MS). Se usó un total de tres perros, recibiendo cada perro uno de los tres artículos del ensayo al inicio del estudio y 10 días más tarde un artículo del ensayo diferente hasta que cada perro hubo recibido las tres formulaciones. Los resultados se presentan en la Tabla 4.

TABLA 4

Farmacocinética de formulaciones buprenorfina/polímero líquido			
	Concentración de buprenorfina en plasma, ng/ml		
Tiempo, horas	Buprenex®	Polímero/HCL	Polímero/Base
0	0	0	0
1	5,46	2,14	0
4	1,86	1,88	0,25
8	0,99	1,57	0,83
12	2,84	1,58	0,97
24	1,72	1,69	1,26
48	2,30	1,30	1,38
72	2,24	1,21	1,24
90	0,57	0,57	0,63

Los datos muestran que las formulaciones líquidas poliméricas daban niveles plasmáticos iniciales del fármaco menores en perros que la formulación de control Buprenex®, aunque se les administró inicialmente nueve veces la cantidad de buprenorfina como el control. Estos datos indican que la administración del polímero líquido era capaz de suprimir el impacto inicial del fármaco a niveles seguros. Los datos también muestran que la formulación de polímero líquido/base con la adición de ácido palmítico para formar la sal palmitato suprime por completo el impacto inicial del fármaco, con un retraso resultante en la liberación del fármaco. Los niveles casi constantes de la buprenorfina obtenidos con las formulaciones poliméricas líquidas durante las 72 horas del estudio son un buen indicador de la liberación controlada del fármaco desde el sistema de administración del polímero líquido. Por el contrario, los niveles de plasma con la formulación de control Buprenex® fueron más erráticos debido a la administración cada 8 horas. Basado en los niveles plasmáticos obtenidos con las formulaciones poliméricas líquidas, parece que proporcionarán el mismo grado de control del dolor con una sola administración como el control Buprenex® con ocho administraciones, y lo harán sin ningún efecto de impacto del sistema polimérico.

#### **Ejemplo 12. Evaluación de formulaciones de hclato de doxiciclina/polímero líquido para liberación del fármaco in vitro.**

La solución polimérica líquida 60/40 descrita en el Ejemplo 4 se usó para llenar una jeringa de polipropileno de 1,2 cc con conectores con cierre roscado (tipo luer) macho a aproximadamente 0,5 cc de solución polimérica. Además, se añadió una pequeña cantidad del material no polimérico, ácido palmítico, en un recipiente con un poco de solución polimérica líquida 60/40 para dar una solución con un contenido en peso de 54% de polímero líquido, 36% de PMN y 10% de ácido palmítico. Aproximadamente 0,5 cc de esta solución se llenaron en una jeringa de 1,2 cc de polipropileno con un conector con cierre roscado (tipo luer) macho. A continuación, se disolvió una pequeña cantidad del polímero líquido de alta viscosidad descrito en el Ejemplo 1 en triacetina, un disolvente más lipófilo, a 50% p/p de polímero y 50% p/p de triacetina. También se llenaron aproximadamente 0,5 cc de esta solución polimérica líquida con una jeringa de polipropileno. Cada una de las jeringas con las soluciones poliméricas se conectó a una jeringa de polipropileno con cierre roscado (tipo luer) hembra que contenía 50 mg de polvo de hclato de doxiciclina, y los contenidos de la jeringa se pasaron de la una a la otra 50 veces. La doxiciclina es un antibiótico de tetraciclina de amplio espectro. Del mismo modo, también se mezcló, una muestra de control de los sólidos poliméricos, la poli (DL-lactida) disuelta en NMP en una proporción de 37% p/p de polímero y 63% p/p de NMP, con 50 mg de hclato de doxiciclina 50 veces. Las formulaciones mezcladas minuciosamente se condujeron de vuelta a la jeringa macho, las dos jeringas se separaron y los contenidos de las jeringas se inyectaron sin aguja en un recipiente pequeño con 10 ml de agua.

Cada una de las formulaciones antes de inyectarse en agua era de color amarillo debido al color de la doxiciclina y la liberación de la fármaco podría ser fácil de seguir observando el color del agua que recibe el fluido. La formulación de polímero sólido/doxiciclina dio una masa sólida intacta inmediatamente después de la inserción en el fluido

receptor de agua. Todas las formulaciones de polímero líquido/doxiciclina dieron películas líquidas tras la inserción en los fluidos receptores de agua. Ambas formulaciones, polímero líquido /NMP 60/40 y polímero líquido/NMP/ácido palmítico 54/36/10 dieron películas líquidas en la parte superior del agua, mientras que la formulación polímero líquido/triacetina formó una capa líquida en la parte inferior del recipiente de agua. Con el tiempo, la formulación de polímero líquido/ácido palmítico, tendió a espesarse, mientras que otras formulaciones poliméricas líquidas se mantuvieron líquidas fluidas.

Sorprendentemente, tras 10 horas, fue evidente por el color de los fluidos receptores que la formulación polimérica sólida había liberado más fármaco que otras formulaciones. La cantidad de liberación del fármaco fue en el orden, polímero sólido/NMP > polímero líquido/triacetina 50/50 > líquido polímero/NMP 60/40 > polímero líquido/NMP/ácido palmítico 54/36/10. Después de 20 horas, el orden de liberación del fármaco fue polímero sólido/NMP > polímero líquido/triacetina 50/50 > polímero líquido/NMP/ácido palmítico 54/36/10 > polímero líquido /NMP 60/40. Después de tres días, el polímero líquido/NMP 60/40 y el polímero líquido/NMP/ácido palmítico 54/36/10 todavía tenían algo de color amarillo en el implante líquido mientras que el implante de polímero sólido/NMP era blanco. Estos datos mostraron que, sorprendentemente, las formulaciones poliméricas líquidas dieron menos de un impacto del fármaco y liberación más sostenida que la formulación polimérica sólida.

#### **Ejemplo 13. Preparación y Evaluación de una formulación de Haloperidol/polímero líquido.**

Se disolvieron 24,5 gramos del polímero líquido DL-PLC 50/50, de baja viscosidad preparado como se describe en el Ejemplo 2, en 24,5 gramos de NMP para dar 49,0 gramos de una solución de polímero líquido/NMP 50/50. Se añadieron a esta solución 1,004 gramos de haloperidol en forma de base y se agitó la mezcla vigorosamente con un ligero calentamiento hasta que todos los fármacos se habían disueltos por completo para dar una solución transparente con un 2% en peso de haloperidol. Después se filtró la solución de fármaco/polímero a través de un filtro de Teflón de 0,20 µm, como se ha descrito en el Ejemplo 8. Después se ensayó la eficacia de la formulación de haloperidol/polímero líquido tanto en el muflón y alce observando la extensión y la duración de la sedación en los animales. Se inyectó a cada uno de tres muflones con 2,0 ml de la formulación y se inyectó a tres alces con 3,0 ml de la formulación. En cada animal, se observó sedación leve durante 72 horas. Tanto el alcance como la duración de la sedación fueron suficientes para el manejo y desplazamiento a los animales sin daño alguno.

#### **Ejemplo 14. Preparación de un polímero líquido de DL-Lactida/Caprolactona 25/75 con alto un peso molecular y alta viscosidad fluida (DL-PLC-APM 25/75APM).**

Se repitió sustancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, excepto que el matraz de reacción se llenó con 36,0 gramos (0,25 moles) de DL-lactida y 85,7 gramos (0,75 moles) de caprolactona. Se añadieron a esta mezcla 5,6 ml (0,025 moles) de dodecanol y 0,10 ml de catalizador de estaño. La mezcla se calentó a 160 °C durante 18 horas y el monómero residual se retiró al vacío a 110 °C durante 8 horas. Se obtuvo un total de 108,5 gramos de un polímero viscoso. El material polimérico líquido tenía un color ligeramente amarillo y un olor dulce. El polímero que parecía ser un poco menos viscoso que el material polimérico líquido PLC 50/50 preparado en el Ejemplo 1, aunque el peso molecular determinado por GPC-MALS era mayor de 9909 daltons, con una polidispersidad de 1,18.

#### **Ejemplo 15. Preparación de un polímero líquido de DL-Lactida/Caprolactona 75/25 con alto peso molecular y alta viscosidad fluida (DL-PLC-APM 75/25).**

Se repitió sustancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 14, excepto que el matraz de reacción se cargó con 108,1 gramos (0,75 moles) de DL-lactida y 28,5 gramos (0,25 moles) de caprolactona. Se usó la misma cantidad de dodecanol (5,6 ml, 0,025 moles) y de catalizador de estaño (0,10 ml), así como las mismas temperaturas de reacción y el tiempo. Se obtuvo un total de 85,3 gramos de un polímero viscoso espeso quedando una cantidad considerable de polímero en el matraz de reacción. Este polímero fue el más viscoso de todos los polímeros preparados, pero aún fluía como un líquido. El polímero líquido tenía un peso molecular determinado por GPC-MALS de 8.086 daltons con una polidispersidad de 1,21.

#### **Ejemplo 16. Preparación de un polímero líquido de DL-Lactida/Caprolactona 75/25 con bajo peso molecular y baja viscosidad fluida (DL-PLC-BPM 75/25).**

Se repitió sustancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, excepto que se utilizaron 13,6 ml (0,061 moles) de dodecanol como el iniciador o terminador de cadena. La mezcla de reacción se calentó a 160 °C durante 20 horas y el monómero residual se retiró a 110 °C durante 12 horas. Se obtuvo un total de 109,5 gramos de polímero con algún polímero residual que quedó en el matraz de reacción. Este polímero líquido con un peso molecular de 4159 daltons y una polidispersidad de 1,67 fue menos viscoso que el polímero 75/25 PLC preparado en el Ejemplo 15.

#### **Ejemplo 17. Preparación de formulaciones triptorelina pamoato/polímero líquido.**

Se combinaron un número de diferentes polímeros líquidos y disolventes biocompatibles para producir las siguientes soluciones de ensayo:

Solución A: Se disolvieron 2,5 gramos del polímero DL-PLC-APM 50/50 descrito en el Ejemplo 1 en 1,7 gramos de NMP para dar una formulación con una relación en peso polímero/NMP de 60/40.

Solución B: Se disolvieron 2,6 gramos del polímero DL-PLC-APM 50/50 descrito en el Ejemplo 1 en 2,6 gramos de metoxipolietilenglicol (MPEG) para dar una formulación con una relación en peso polímero/NMP de 50/50.

Solución C: Se disolvieron 2,7 gramos del polímero DL-PLC-APM 50/50 descrito en el Ejemplo 1 en 2,9 gramos de triacetina para dar una formulación con una relación polímero/triacetina de 48/52.

Solución D: Se disolvieron 2,7 gramos del polímero DL-PLC-APM 25/75 descrito en el Ejemplo 14 en 1,9 gramos de NMP para dar una formulación con una relación en peso polímero/NMP de 59/41.

Solución E: Se disolvieron 2,3 gramos del polímero DL-PLC-APM 25/75 descrito en el Ejemplo 16 en 1,6 gramos de NMP para dar una formulación con una relación en peso polímero/NMP de 59/41.

La viscosidad del flujo de cada una de las soluciones dependía del disolvente específico usado, la composición polimérica, y su peso molecular. Las soluciones B y C con los disolventes más pobres fueron más viscosas que las soluciones A y D. Como se esperaba, la solución E con el polímero de bajo peso molecular en el mejor disolvente, NMP, dio la viscosidad de flujo más baja. Sin embargo, todas las soluciones de los polímeros líquidos pudieron comprimirse fácilmente a través de una aguja de calibre 22, usando una jeringa Hamilton de 500 µl.

[Se pesó aproximadamente 1,0 gramo de cada solución polimérica en un vial de vidrio de centelleo de 10 ml, y se añadieron aproximadamente 50 mg de pamoato de triptorelina en un recipiente de pesado a la solución polimérica, para proporcionar formulaciones de ensayo con un 5% en peso de pamoato de triptorelina. La dispersión del fármaco en polvo en las soluciones poliméricas dependía en gran medida del disolvente en la formulación. En todas las formulaciones con NMP como disolvente, el pamoato de triptorelina inmediatamente formó una bola pegajosa alrededor de la espátula usada para mezclar. Se necesitó agitación vigorosa y la ruptura de la bola pegajosa para obtener una dispersión fina del fármaco dentro de la formulación. Con la formulación que contenía metoxipolietilenglicol, parecía que el pamoato de triptorelina se dispersaba bien con la agitación inicial. Sin embargo, al reposar durante una noche, el fármaco volvió a hacerse una bola, al igual que lo observado con las formulaciones de NMP. Una vez más, se necesitó agitación vigorosa y la trituración de la bola pegajosa para obtener la dispersión fina de fármaco en la formulación de polímero líquido/disolvente. La formulación que contiene triacetina como disolvente se comportó mejor con la adición del pamoato de triptorelina. El fármaco se dispersó bien para formar una formulación líquida en forma de una dispersión fina en crema, que se mantuvo con el tiempo.

#### **Ejemplo 18. Evaluación de las formulaciones triptorelina pamoato/polímero líquido para la eficacia en las ratas.**

Se cargaron aproximadamente 300-400 µl de cada formulación de ensayo en una jeringa Hamilton de 500 µl y se inyectó en ratas macho Sprague Dawley con un peso aproximado de 250 gramos, con una aguja de calibre 22 a una dosis de 50 µl. Se usaron cinco ratas para cada ensayo de formulación. Las muestras de sangre se extrajeron de cada rata inmediatamente antes de la administración del artículo y otra vez en los días 14, 28, 56, 84 y 105. Las muestras de sangre se separaron en suero (aproximadamente 0,35 ml) y se congelaron a -80 °C hasta el final del estudio. Las muestras de suero se analizaron para la concentración de testosterona usando un método RIA. Los resultados de los ensayos se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5						
Eficacia de las formulaciones pamoato de triptorelina/polímero líquido						
	Concentración, ng/ml					
Formulación	Día 0	Día 14	Día 28	Día 56	Día 84	Día 105
A	1,86	1,00	0,96	1,39	1,14	0,52
B	1,64	1,36	1,66	1,88	1,11	1,89
C	1,28	0,65	0,50	0,74	0,91	1,32
D	1,31	0,91	0,60	0,53	0,79	1,31
E	1,67	1,69	1,08	1,51	1,88	1,58

La reducción de los niveles de testosterona a partir del valor inicial puede usarse para comparar la liberación a largo plazo de los agonistas de LHRH de pamoato de triptorelina. Si el fármaco se está liberando en forma bioactiva y a una velocidad suficiente, entonces los niveles de testosterona deberían disminuir a aproximadamente el mismo nivel que las ratas castradas. Como muestran los datos en la Tabla 5, las formulaciones B y E no proporcionaron reducciones eficaces en los niveles de testosterona. La Formulación A disminuyó los niveles de testosterona a los valores iniciales, pero las reducciones no fueron eficaces hasta el último punto temporal. Las Formulaciones C y D redujeron eficazmente los niveles de testosterona a los niveles esencialmente de castración manteniendo la

reducción de la testosterona durante al menos 84 días. Sorprendentemente, estas reducciones en los niveles de testosterona se comparan favorablemente con las presentadas en la bibliografía para la liberación prolongada durante 3 meses de formulaciones de leuprolida LHRH usando un implante de polímero sólido o microesferas.

- 5 Los resultados indican que el disolvente afecta a la liberación del pamoato de triptorelina puesto que la muestra C, que dio reducciones eficaces de testosterona durante el periodo de tiempo deseado, contenía el disolvente lipófilo, triacetina. Las muestras A y B, con el mismo polímero líquido, pero disuelto en los disolventes hidrófilos, NMP y MPEG, no dieron la liberación deseada de fármaco ni la supresión de testosterona. Aunque la muestra D también se formuló con el disolvente hidrófilo NMP, el polímero líquido de lactida/caprolactona 25/75 usado en esta formulación
- 10 era más hidrófobo que el polímero líquido de lactida/caprolactona 50/50 usado en la muestra A, ya que había una mayor proporción molar de caprolactona. Estos resultados indican que para el fármaco lipófilo, pamoato de triptorelina, las formulaciones poliméricas líquidas más lipófilas proporcionaron el perfil de liberación deseado y la supresión de testosterona.

15

## REIVINDICACIONES

1. Una composición polimérica líquida, que comprende:

- 5 (a) un polímero líquido biodegradable que comprende un copolímero de lactida y caprolactona con una proporción molar de 75/25 a 25/75 y un peso molecular de 2000 daltons a 20.000 daltons, el peso molecular, determinado por cromatografía de permeabilidad en gel usando un detector de ángulo múltiple de dispersión de luz (GPC-MAL);  
 10 (b) un disolvente orgánico biocompatible; y  
 (c) una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente biológicamente activo;  
 en la que la composición, cuando se pone en contacto con un medio acuoso o fluido corporal, se mantiene en forma líquida y no forma un sólido *in situ*.

15 2. La composición de la reivindicación 1, en la que el disolvente comprende un disolvente orgánico hidrófilo que tiene una solubilidad en agua mayor del 10% en peso de dicho disolvente en agua.

3. La composición de la reivindicación 1, en la que el disolvente comprende un disolvente hidrófilo orgánico seleccionado entre el grupo que consiste en N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, N-etil-2-pirrolidona, N-ciclohexil-2-pirrolidona, N-hidroxietil-2-pirrolidona, dimetilacetamida, dimetilformamida, ácido acético, ácido láctico, etanol, propanol, lactato de metilo, lactato de etilo, acetato de metilo, monometil éter de dietilenglicol, glicofurol, glicerol formal, isopropilidenglicerol, dimetilsulfóxido,  $\epsilon$ -caprolactona, butirólactona, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, 1,3-butilenglicol, metoxipolietilenglicol, metoxipropilenglicol, acetona, metil etil cetona, tetrahydrofurano, y combinaciones de los mismos.

25 4. La composición de la reivindicación 1, en la que el disolvente comprende un disolvente lipófilo orgánico que tiene una solubilidad en agua inferior al 10% en peso del disolvente en agua.

5. La composición de la reivindicación 1, en la que el disolvente comprende un disolvente lipófilo orgánico seleccionado entre el grupo que consiste en acetato de etilo, butirato de etilo, oleato de etilo, palmitato de isopropilo, palmitato de etilo, palmitato de metilo, miristato de isopropilo, malonato de dietilo, succinato de dietilo, adipato de dimetilo, succinato de dimetilo, sebacato de dibutilo, triacetina, citrato de trietilo, tributirina, citrato de acetiltriethyl, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltrihehexilo, citrato de butiriltrihehexilo, citrato de tributilo, triglicéridos caprílico/cáprico, triglicéridos caprílico/cáprico/ linoleico, triglicéridos caprílico/cáprico/succínico, dicaprilato/caprato de propilenglicol, alcohol bencílico, benzoato de etilo, benzoato de bencilo, carbonato de propileno, carbonato de dimetilo, N,N-dietiltoluenamida, N-dodecil-2-pirrolidona, N-octil-2-pirrolidona, N-metil-2-caprolactama, N-dodecil-caprolactama, ácido heptanoico, ácido oleico, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, aceite de ricino y combinaciones de los mismos.

40 6. La composición de la reivindicación 1, en la que el disolvente comprende una combinación de un disolvente hidrófilo y un disolvente lipófilo.

7. La composición de la reivindicación 1, que comprende 30-90% en peso de polímero líquido y 10-70% en peso de disolvente orgánico y, opcionalmente, 0,1-30% en peso de agente activo, estando el % en peso basado en el peso total de la composición.

45 8. La composición de la reivindicación 1, en la que el agente biológicamente activo se selecciona entre el grupo que consiste en cisplatino, carboplatino, anastrozol, fulvestrant, exemestano, estradiol, testosterona, misoprostol, hormona estimulante del folículo, dustasterida, doxiciclina, ciprofloxacina, quinolona, ivermectina, haloperidol, diazepam, risperidona, olanzapina, naltrexona, fentanilo, buprenorfina, butorfanol, loperamida, nafarelina, buserelina, histrelin, deslorelin, leuprolida, goserelin, triptorelin, ganirelix, abarelix, cetorelix, teverelix, octreotida, lanreotida, hormona del crecimiento humano, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, interleucina, calcitonina, péptidos de liberación de la hormona del crecimiento, péptidos similares a glucagón, factor estimulante de colonias de granulocitos, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento similar a la insulina, factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento de fibroblastos, proteína morfogénica ósea, eritropoyetina, y sales, complejos y profármacos del mismo.

9. La composición de la reivindicación 1, en la que el disolvente orgánico comprende N-metil-2-pirrolidona, y el agente biológicamente activo se selecciona entre el grupo que consiste en cisplatino, carboplatino, buprenorfina, doxiciclina, haloperidol y pamoato de triptorelin.

60 10. La composición de la reivindicación 1, en la que el disolvente orgánico comprende triacetina, y el agente biológicamente activo comprende pamoato de triptorelin.

65 11. La composición de la reivindicación 1, en la que el copolímero de lactida y caprolactona tiene un peso molecular de 3.000 daltons a 12.000 daltons.



12. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, empaquetada para su uso en la formación de un material biodegradable polimérico o implantes dentro del cuerpo.

13. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para su uso como un implante polimérico biodegradable para liberar el agente biológicamente activo en un cuerpo.

14. El uso de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la preparación de un medicamento para la formación de un material biodegradable polimérico o implante dentro del cuerpo para liberar el agente biológicamente activo en el cuerpo.

15. El uso de la reivindicación 14 para la administración del medicamento en un dispositivo seleccionado entre el grupo que consiste en un catéter, una malla, un tornillo, una placa, una tachuela, un alfiler, una grapa y una esponja, para la colocación del dispositivo en el cuerpo.

16. Un conjunto que comprende asociados, por lo menos uno de:

a) un recipiente de un polímero líquido, farmacéuticamente aceptable, biodegradable, que comprende un copolímero de lactida y caprolactona con una proporción molar de 75/25 a 25/75 y un peso molecular de 2.000 daltons a 20.000 daltons, el peso molecular, determinado por cromatografía de permeación en gel utilizando un detector de ángulo múltiple de dispersión de luz- (GPC-MALS);  
un recipiente de un disolvente orgánico biocompatible, que es soluble o dispersable *in situ* en un fluido corporal, y;

un recipiente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente biológicamente activo;  
en el que el polímero líquido, el disolvente orgánico y el agente biológicamente activo cuando se combinan, forman una composición polimérica líquida, o

b) un recipiente de una composición líquida que comprende:

(i) un polímero líquido, farmacéuticamente aceptable, biodegradable, que comprende un copolímero de lactida y caprolactona con una proporción molar de 75/25 a 25/75 y un peso molecular de 2.000 daltons a 20.000 daltons, el peso molecular, determinado por cromatografía de permeabilidad en gel utilizando un detector de ángulo múltiple de dispersión de luz (GPC-MALS), disuelto en

(ii) un disolvente orgánico biocompatible, que es soluble o dispersable *in situ* en un fluido corporal, y un recipiente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente biológicamente activo;

en el que la composición líquida del polímero y del disolvente orgánico, en combinación con el agente biológicamente activo, forman una composición polimérica líquida, o

c) un recipiente con una composición polimérica líquida que comprende

(i) un polímero líquido, farmacéuticamente aceptable, biodegradable, que comprende un copolímero de lactida y caprolactona con una proporción molar de 75/25 a 25/75 y un peso molecular de 2000 daltons a 20,000 daltons, el peso molecular, determinado por cromatografía de permeabilidad en gel utilizando un detector de ángulo múltiple de dispersión de luz (GPC-MALS), disuelto en

(ii) un disolvente orgánico biocompatible, que es soluble o dispersable *in situ* en un fluido corporal, y

(iii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente biológicamente activo;

en el que la composición polimérica líquida a) o b) o c), cuando se pone en contacto con un fluido corporal, formará un implante polimérico biodegradable que tiene una consistencia líquida, que no forma un sólido *in situ*, y el agente biológicamente activo se libera en el cuerpo mientras el implante polimérico se biodegrada en el cuerpo;

en combinación con:

d) las instrucciones para la preparación y/o administración de la composición polimérica líquida para formar el implante polimérico, y en el que el recipiente del agente biológicamente activo de a) o b) comprende opcionalmente un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.