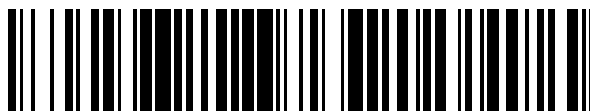


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 712**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00 (2006.01)

A61K 33/32 (2006.01)

A01N 59/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2007 E 07718050 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 1984009**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas con estabilidad reforzada**

30 Prioridad:

18.01.2006 US 759891 P

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

08.03.2013

73 Titular/es:

**QPS, LLC (100.0%)
THREE INNOVATION WAY, SUITE 240
NEWARK, DE 19711, US**

72 Inventor/es:

**LI, YUHUA y
CHIEN, BENJAMIN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 397 712 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas con estabilidad reforzada

Antecedentes de la invención

- 5 En los últimos años, se ha descubierto un gran número y variedad de agentes peptídicos tales como péptidos, oligopéptidos, polipéptidos y proteínas a los que se ha prestado mucha atención como posibles medicamentos. Sin embargo, muchos agentes peptídicos carecen de estabilidad al ser fácilmente hidrolizados o degradados *in vivo* por enzimas, con el resultado de una semivida de circulación muy corta. Por lo tanto, la mayor parte de los medicamentos peptídicos se administra por inyección, habitualmente múltiples veces al día.
- 10 No obstante, la administración inyectable es dolorosa, tiene un costo muy elevado y es incómoda. A menudo, la cooperación del paciente representa un desafío importante. Para muchos agentes peptídicos, en particular hormonas, requiere que el medicamento sea suministrado de forma continua a una velocidad controlada durante un periodo prolongado de tiempo; por lo tanto, resulta deseable un sistema de suministro de liberación controlada. Estos sistemas se pueden obtener incorporando los agentes peptídicos en matrices polímeras biodegradables y biocompatibles. En un método, el polímero se disuelve en un disolvente orgánico y se mezcla a continuación con los
- 15 agentes peptídicos preparados en forma de microcápsulas, microgránulos o tubos implantables por la eliminación del disolvente orgánico. El agente peptídico queda retenido en el interior de las matrices polímeras. Se han desarrollado con éxito varios productos mediante el uso de polímeros biodegradables en forma de micropartículas e implantes de tubos sólidos tales como Lupron, Zoladex, Triptorelin, etc. Aunque estos productos parecen ser eficaces, presentan inconvenientes y limitaciones tales como el gran volumen de líquidos de suspensión para las micropartículas o la inserción quirúrgica de implantes sólidos. Estos productos no son fáciles de usar para el paciente. Además, los procesos de fabricación para la producción de productos estériles y reproducibles son complejos, lo que redundará en un costo de fabricación elevado. Resulta muy deseable disponer de una composición que pueda ser fabricada y usada con facilidad.
- 20 En otro enfoque, el polímero biodegradable y los agentes peptídicos se disuelven en un disolvente orgánico biocompatible para dar una composición líquida. Cuando se inyecta la composición líquida en el cuerpo, el disolvente se disemina en el entorno acuoso y el polímero forma un depósito sólido o en forma de gel a partir del cual se libera el agente bioactivo durante un periodo de tiempo prolongado. Se considera que las siguientes referencias son representativas en este campo: Patentes de EE.UU. N° 6.565.874; 6.528.080; RE 37.950; 6.461.631; 6.395.293; 6.355.657; 6.261.583; 6.143.314; 5.990.194; 5.945.115; 5.792.469; 5.780.044; 5.759.563;
- 25 5.744.153; 5.739.176; 5.739.176; 5.736.152; 5.733.950; 5.802.716; 5.681.873; 5.599.552; 5.487.897; 5.340.849; 5.324.519; 5.278.202; 5.278.201; y 4.938.763. Independientemente de algún resultado exitoso, estos métodos no han sido totalmente satisfactorios para un gran número de agentes peptídicos que se pueden administrar eficazmente con este tipo de enfoque.
- 30 Es bien sabido en la técnica que un agente bioactivo que contiene grupos funcionales básicos interacciona con un polímero biodegradable para catalizar (o acelerar) la degradación del polímero y formar un conjugado con el polímero y/o sus productos de degradación. La interacción/reacción entre los agentes bioactivos básicos y los portadores polímeros puede producirse: (1) durante la formulación, cuando se incorporan los agentes bioactivos básicos en el vehículo polímero mediante microencapsulación, moldeo por inyección, moldeo por extrusión, mezcla con soluciones polímeras en un disolvente orgánico, y similares; (2) durante el almacenamiento; y (3) durante el
- 35 proceso de biodegradación y la liberación de los agentes bioactivos *in vivo*.
- 40 Se sabe que la degradación de los agentes peptídicos y polímeros biodegradables, así como las reacciones entre ellos, se producen mucho más rápidamente en solución que en estado seco y sólido. Se ha descrito la interacción/reacción entre agentes bioactivos que contienen grupos funcionales básicos, es decir aminos, y polímeros durante el proceso de formación de micropartículas, utilizando métodos de evaporación/extracción del disolvente, en los cuales el agente bioactivo y el polímero estaban disueltos/dispersos en disolventes orgánicos no polares [Krishnan M. y Flanagan DR., *J. Control Release*, 2000 Nov. 3; 69(2): 273-81]. Se formaron cantidades importantes de residuos amida. Se demostró claramente que los disolventes utilizados habitualmente en la fabricación de sistemas de suministro de medicamentos que emplean polímeros biodegradables podían permitir una reacción rápida entre el agente bioactivo y el polímero. En otro documento, se informó también de la degradación
- 45 acelerada de polímeros por medio de aminas orgánicas en un disolvente orgánico prótico polar (por ejemplo, metanol) [Lin WJ., Flanagan DR., Linhardt RJ., *Pharm. Res.*, 1994 Jul. 11(7): 1030-4]. El documento US 5.004.602 describe composiciones farmacéuticas que comprenden una polilactida y un polipéptido farmacéuticamente activo y estable frente a los ácidos tal como tetragastrina que, cuando se deposita en un equipo acuoso fisiológico, libera el polipéptido. El documento US 2003/0044463 A1 describe un método para prevenir la formación de gel de péptidos hidrófobos, en el que se pone en contacto el péptido hidrófobo con un contraión de un donador fuerte de protones. En la Solicitud de Patente de EE.UU. US 2003/0175285 se describen ligandos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) que comprenden un ácido glutámico o una glutamina en su extremo N-terminal, en forma de una sal de adición fisiológicamente aceptable.
- 50
- 55

Dado que el sistema de suministro de liberación controlada se produce habitualmente a través de una etapa que implica disolver/dispersar el agente peptídico en una solución polímera biodegradable en un disolvente orgánico, la estabilización de todos los componentes en esta etapa representa un desafío muy importante para la formulación. Un abordaje que se ha usado frecuentemente para superar el reto que supone conservar la estabilidad en la fabricación y almacenamiento de un agente peptídico y un polímero biodegradable en solución o suspensión consiste en mantener el agente peptídico y la solución polímera en dos recipientes separados y mezclarlos inmediatamente antes de usarlos. Se basa en la suposición de que el disolvente orgánico se puede separar de la matriz polímera rápidamente por difusión, extracción o evaporación después de haber mezclado los agentes peptídicos y la solución polímera. Se describió un ejemplo en las patentes de EE.UU. 6.565.874 y 6.773.714 que hace referencia a formulaciones de suministro polímero de acetato de leuprolide relacionado con el producto comercial Eligard® para el tratamiento del cáncer de próstata. Con el fin de mantener la estabilidad de las formulaciones, este producto se dispensa en jeringas separadas, cuyo contenido se mezcla inmediatamente antes de su uso. No obstante, debido a la naturaleza viscosa de las formulaciones polímeras, a menudo el usuario final encuentra dificultades para mezclar el contenido de dos jeringas separadas. La uniformidad de las formulaciones preparadas por el usuario final puede variar de manera importante, pueden producirse episodios de contaminación y la calidad del tratamiento puede verse gravemente comprometida. Además, este abordaje no impide la interacción entre el agente peptídico y el polímero durante las etapas de mezcla y administración. Tal como se describe en este documento US 2006/0034923 A1, cuando se combinó acetato de octreotida con una solución de polilactida-co-glicólido en NMP, más de 40% de octreotida experimentó acetilación en el plazo de 5 horas. Esta modificación del péptido puede conducir a una pérdida de actividad importante o a un cambio de inmunogenicidad. El peso molecular del polímero también disminuyó de forma importante en el mismo periodo de tiempo. Esta rápida degradación del péptido y polímero alterará el perfil de liberación del péptido, dando como resultado un resultado incierto del tratamiento. Por lo tanto, el control preciso del proceso de preparación y del tiempo resulta crítico, lo cual aumenta significativamente el nivel de dificultad para el usuario final. Adicionalmente, la formación *in vivo* del implante a partir de la composición polímera inyectable no es instantánea. Típicamente, el proceso de disipación del disolvente puede tardar desde algunas horas hasta varios días, dependiendo de los disolventes usados. Durante este periodo, la presencia de un disolvente orgánico podría promover también la interacción/reacción entre los agentes peptídicos y el polímero. Existe, por consiguiente, la necesidad de desarrollar una composición farmacéutica que reduzca al mínimo o impida la interacción/reacción entre el agente peptídico y el polímero en una solución orgánica. Existe la necesidad adicional de desarrollar una composición farmacéutica que sea estable, con una vida útil de almacenamiento satisfactoria en una configuración de producto listo para su uso.

Compendio de la invención

Sorprendentemente, se ha descubierto que las composiciones polímeras biodegradables e inyectables, que comprenden agentes peptídicos en forma de una sal formada con un ácido fuerte (por ejemplo, ácido clorhídrico), exhiben una estabilidad mucho mayor que las que se presentan en forma de sal formada con un ácido débil (por ejemplo, ácido acético) o en forma de la base libre. Estas sales beneficiosas de agentes peptídicos se pueden formar por la neutralización de cualquier grupo básico de los agentes peptídicos con un ácido fuerte. Al formular estas sales beneficiosas de agentes peptídicos formadas con un ácido fuerte en composiciones polímeras biodegradables e inyectables, se minimizan o evitan las interacciones/reacciones entre los agentes peptídicos y el polímero. El uso de dichas sales beneficiosas de agentes peptídicos, formadas con un ácido fuerte, permite preparar una composición inyectable estabilizada precargada en una única jeringa, con una configuración lista para su uso y una estabilidad al almacenamiento satisfactoria. El uso de la sal del agente peptídico, formada con un ácido fuerte, con el fin de potenciar la estabilidad de composiciones polímeras inyectables, no se contempla en la técnica anterior.

En consecuencia, la presente invención ofrece una composición polímera, biodegradable, estabilizada e inyectable para formar un sistema de suministro de liberación controlada económico, práctico y eficaz para agentes peptídicos, tal como se define en las reivindicaciones. La presente invención ofrece igualmente un método de fabricación y un método para su empleo, según se define en las reivindicaciones. De acuerdo con la presente invención, el sistema de suministro de medicamento se produce fácilmente y se administra de manera cómoda a un sujeto mamífero o humano. Las composiciones aportan una cantidad terapéutica de agentes peptídicos durante un periodo de tiempo prolongado establecido, preferentemente desde varias semanas hasta un año. Las composiciones son biocompatibles y biodegradables y desaparecen de manera inocua tras haber liberado la dosis de agentes peptídicos.

Las composiciones según la presente memoria comprenden a) una sal beneficiosa de un agente peptídico, formada con un ácido fuerte, que minimiza o evita las interacciones/reacciones entre el agente peptídico y el polímero en una solución orgánica; b) un polímero biodegradable; c) un disolvente farmacéuticamente aceptable. Según la invención, la composición farmacéutica puede incluir, opcionalmente, excipientes para lograr un suministro óptimo del agente peptídico. La composición farmacéutica puede ser un líquido, gel o semisólido viscoso o no viscoso, que circula de forma fluida, de manera que se puede inyectar usando una jeringa. La composición farmacéutica puede estar precargada en una jeringa para formar un producto de configuración lista para su uso.

El agente peptídico usado en la presente invención contiene al menos un grupo básico. El agente peptídico puede ser cualquier péptido, oligopéptido, polipéptido o proteína que sea capaz de desarrollar un efecto biológico, fisiológico o terapéutico en un animal o ser humano. El agente peptídico puede ser cualquiera de los uno o múltiples péptidos, oligopéptidos, polipéptidos o proteínas biológicamente activos mencionados en cualquiera de los documentos citados en este u otro documento reconocido en la técnica. El agente peptídico puede estimular o inhibir también una actividad biológica o fisiológica deseada en el animal o ser humano, incluida, pero no limitada a la estimulación de una respuesta inmunogénica o inmunológica.

Según la presente invención, el agente peptídico tiene un extremo N-terminal que no es una amina primaria (por ejemplo, agonistas de LHRH tales como leuprorelina, goserelina, antagonistas de LHRH tales como cetrorelix, enfuvirtida, timosina α 1, abarelix y similares). En otra forma de realización de la presente invención, el agente peptídico tiene un grupo amina primaria como cadena lateral, modificado covalentemente con residuos hidrófilos y/o lipófilos, que se pueden producir por pegilación, acilación y similares. Adicionalmente, tanto la amina primaria N-terminal como el grupo amina primaria de la cadena lateral del agente peptídico pueden estar también covalentemente modificados de forma simultánea con residuos hidrófilos y/o lipófilos por pegilación, acilación y similares.

El ácido fuerte puede ser cualquier ácido con una pKa en agua menor que 3, preferiblemente menor que 0, más preferiblemente menor que -3. Por ejemplo, se puede seleccionar un ácido fuerte, sin limitaciones, del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácidos sulfúricos orgánicos, ácidos alquil-sulfúricos de 1 a 40 carbonos, ácido nítrico, ácido crómico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoro-metanosulfónico, ácidos sulfónicos orgánicos, ácido tricloroacético, ácido dicloroacético, ácido bromoacético, ácido cloroacético, ácido cianoacético, ácido 2-cloropropanoico, ácido 2-oxobutanoico, ácido 2-clorobutanoico, ácido 4-cianobutanoico, con residuos hidrófilos y/o lipófilos que se pueden producir por pegilación, acilación y similares. Adicionalmente, tanto la amina primaria N-terminal como los grupos amina primaria de la cadena lateral del agente peptídico pueden estar también covalentemente modificados de forma simultánea con residuos hidrófilos y/o lipófilos por pegilación, acilación y similares.

El ácido fuerte usado en la invención se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido crómico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoro-metanosulfónico, ácido tricloroacético, ácido dicloroacético, ácido bromoacético, ácido cloroacético, ácido cianoacético, ácido 2-cloropropanoico, ácido 2-oxobutanoico, ácido 2-clorobutanoico, ácido 4-cianobutanoico, ácido perclórico, ácido fosfórico.

El polímero biodegradable puede ser cualquier polímero biocompatible y farmacéuticamente aceptable. Los polímeros biodegradables pueden ser termoplásticos, que funden con el calentamiento y solidifican al enfriar. Los polímeros biodegradables usados en la invención son sustancialmente insolubles en fluidos acuosos o del cuerpo, pero son capaces de experimentar una disolución o dispersión sustancial en un disolvente orgánico miscible en agua, para formar una solución o suspensión. Tras el contacto con un líquido acuoso, el disolvente orgánico miscible en agua difunde/se disipa desde la composición según la invención, lo que determina la coagulación del polímero para formar un gel o una matriz sólida que encapsula el agente peptídico. Ejemplos de polímeros apropiados para la presente composición incluyen, pero no se limitan a polilactidas, poliglicólidos, policaprolactonas, polianhídridos, poliuretanos, poliesteramidas, poliortoésteres, polidioxanonas, poliacetales, policetales, policarbonatos, poliortocarbonatos, polifosfacenos, polihidroxitiratos, polihidroxivaleratos, oxalatos de polialquileno, succinatos de polialquileno, ácido poli(málico), poli(anhídrido maleico), y copolímeros, terpolímeros o sus combinaciones o mezclas. En la presente invención se utilizan preferiblemente polímeros basados en ácido láctico y copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico (PLGA), incluidos poli(D,L-lactida-co-glicólido) y poli(L-lactida-co-glicólido). En algunas realizaciones, los polímeros PLGA tienen pesos moleculares medios en peso de entre aproximadamente 2.000 hasta aproximadamente 100.000 y proporciones de monómeros de ácido láctico a ácido glicólico de entre aproximadamente 50:50 hasta aproximadamente 100:0.

Los disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar de un grupo que consiste en N-metil-2-pirrolidona, metoxi-polietilenglicol, alcoxi-polietilenglicol, ésteres de polietilenglicol, glicofurol, glicerol formal, acetato metílico, acetato etílico, metil-etilcetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, caprolactama, decil-metil-sulfóxido, benzoato de bencilo, benzoato etílico, triacetina, diacetina, tributirina, citrato trietílico, citrato tributílico, citrato de acetil trietilo, citrato de acetil tributilo, trietilglicéridos, fosfato trietílico, ftalato dietílico, tartrato dietílico, lactato etílico, carbonato de propileno, carbonato de etileno, butirolactona y 1-dodecilazaciclo-heptan-2-ona, y sus combinaciones.

Según la presente invención, es posible incorporar uno o múltiples excipientes a la composición según la invención para lograr un suministro óptimo del agente peptídico. Excipientes adecuados pueden incluir agentes modificadores de la velocidad de liberación, materiales que reducen la liberación masiva del medicamento, materiales tamponantes, antioxidantes y similares.

- Según la presente invención, agentes modificadores de la velocidad de liberación adecuados incluyen, pero no se limitan a compuestos o copolímeros anfífilos tales como ácido alcano-carboxílico, ácido oleico, alcohol alquílico, lípidos polares, tensioactivos, copolímeros de polietilenglicol y polilactida o poli(lactida-co-glicólido), poloxámeros, polivinilpirrolidona, polisorbatos, y similares; ésteres de ácidos mono-, di- y tricarboxílicos tales como acetato de 2-etoxietilo, citrato trietilico, citrato de acetil tributilo, citrato de acetil trietilo, triacetato de glicerol, sebacato de di(n-butilo), y similares; alcoholes polihidroxílicos tales como polietilenglicol, sorbitol, y similares; ácidos grasos; triésteres de glicerol tales como triglicéridos, triglicéridos de cadena media tales como MIGLYOL 810, 812, 818, 829, 840, y similares. Asimismo, en los sistemas polímeros se pueden utilizar mezclas de agentes modificadores de la velocidad de liberación.
- Según la presente invención, agentes tamponantes adecuados incluyen, pero no se limitan a sales inorgánicas y orgánicas que incluyen carbonato de calcio, hidróxido de calcio, miristato de calcio; oleato de calcio, palmitato de calcio, estearato de calcio, fosfato de calcio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, fosfato de magnesio, miristato de magnesio, oleato de magnesio, palmitato de magnesio, estearato de magnesio, carbonato de cinc, hidróxido de cinc, miristato de cinc, oleato de cinc, palmitato de cinc, estearato de cinc, fosfato de cinc, y sus combinaciones.
- Según la presente invención, antioxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a acetato de d-alfa-tocoferol, palmitato de ascorbilo, hidroxianidol butilado, hidroxianisol butilado, hidroxiquinona butilada, hidroxicumarina, hidroxitolueno butilado, galato etílico, galato propílico, galato octílico, galato de laurilo, hidroxibenzoato de propilo, trihidroxibutirofenona, vitamina E, vitamina E pegilada o vitamina E TPGS, y similares.
- La presente invención ofrece, adicionalmente, métodos para preparar y utilizar las composiciones según se definen en las reivindicaciones. Por ejemplo, un método para preparar estas composiciones, que comprende la neutralización de los grupos amina básicos de los agentes peptídicos para formar una sal beneficiosa para minimizar o evitar la interacción/reacción del grupo amina básico con el polímero; y la combinación de la sal beneficiosa con otros componentes y, opcionalmente, uno o múltiples excipientes. Preferiblemente, se forma en primer lugar la sal beneficiosa del agente peptídico y, a continuación, se combina con el polímero disuelto en un disolvente orgánico. Estas composiciones son físico-químicamente estables antes y durante el proceso de fabricación de un sistema de suministro controlado tal como la formación de micropartículas o la formación de otra matriz implantable. Preferiblemente, estas composiciones inyectables son físico-químicamente estables durante la preparación, almacenamiento y subsiguiente administración a un sujeto, y forman implantes de liberación consistente y controlada tras su administración a un tejido determinado.
- La presente memoria proporciona, además, un kit para la administración de la composición inyectable para formar un sistema de depósito de liberación consistente y controlada, en donde el kit comprende: un polímero biodegradable disuelto en un disolvente farmacéuticamente aceptable; una sal beneficiosa de un agente peptídico, que contiene al menos un grupo amina básico, formada con un ácido fuerte, disuelta o dispersa en el vehículo polímero; y, opcionalmente, uno o múltiples excipientes. La mezcla uniforme de todos los componentes se envasa en un recipiente. Preferiblemente, el recipiente es una jeringa. En consecuencia, la presente memoria también ofrece un método que comprende la etapa de rellenar una jeringa con la composición, para formar un producto estable en una configuración lista para su uso.
- La presente memoria proporciona, adicionalmente, un método para la formación *in situ* de un implante capaz de funcionar como un sistema de suministro de liberación controlada del agente peptídico en un sujeto. El agente peptídico se incorpora preferiblemente en el implante formado *in situ* y, subsiguientemente, se libera a los fluidos tisulares circundantes y al correspondiente tejido u órgano del cuerpo a medida que se degrada el polímero. El método comprende: administración de las composiciones inyectables de la presente invención a un sitio de implante a través de cualquier método adecuado para la aplicación de líquidos tal como, por ejemplo, mediante una jeringa, aguja, cánula, catéter, aplicador de presión y similares.

Breve descripción de las figuras

- Figura 1. Estabilidad de LA en formulaciones a 4°C después de 16 meses.
- Figura 2. Peso molecular de PLGA en formulaciones a 4°C después de 16 meses.
- Figura 3. Efecto del tipo y concentración de PLGA sobre la liberación de leuprolide.
- Figura 4. Efecto de la vitamina E sobre la liberación de LA a partir de composiciones inyectables.
- Figura 5. Efecto de Miglyol 812 sobre la liberación de LA a partir de composiciones inyectables.
- Figura 6. Perfil de liberación de LA desde composiciones polímeras inyectables, tras la administración s.c. en la rata.

Descripción detallada de la invención

- 5 La presente invención proporciona una composición polímera biodegradable, inyectable y estabilizada para formar un sistema de suministro de liberación controlada económico, práctico y eficaz para agentes peptídicos, según se define en las reivindicaciones. La presente invención ofrece también un método para su fabricación y un método para su uso, según se definen en las reivindicaciones.
- 10 Las composiciones de la presente memoria comprenden a) una sal beneficiosa de un agente peptídico, formada con un ácido fuerte, que minimiza o evita la interacción/reacción entre el agente peptídico y el polímero en una solución orgánica, en donde el agente peptídico tiene un extremo N-terminal que no es una amina primaria, y en donde el agente peptídico comprende al menos un grupo básico; b) un polímero biodegradable; c) un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable. Según la invención, la composición farmacéutica puede incluir, opcionalmente, uno o múltiples excipientes para alcanzar el suministro óptimo del agente peptídico. La composición polímera inyectable de la presente invención puede ser un líquido, gel o semisólido viscoso o no viscoso, que circula de forma fluida de modo que puede ser inyectado con una jeringa. La composición polímera inyectable puede estar precargada en una jeringa para formar un kit de producto de configuración lista para su uso.
- 15 El sistema de suministro de liberación controlada de la presente invención puede estar formado como una matriz polímera implantable *in vitro* o, de manera alternativa, puede formarse *in situ* como un gel o un implante sólido. Cuando se administra a un sujeto, la liberación controlada del agente peptídico puede mantenerse durante un periodo de tiempo deseado, dependiendo de la composición del implante. Con las selecciones del polímero biodegradable y de otros componentes resulta posible controlar la duración de la liberación sostenida del agente peptídico por un periodo de tiempo comprendido entre varias semanas y un año.
- 20 Los términos “uno” y “un”, según se usan en este documento, se deben interpretar como “uno o múltiples” y “al menos uno”.
- 25 El término “estabilizado”, según se usa en este documento, se refiere a una mejora importante de la estabilidad de los componentes en la composición polímera inyectable que es necesaria para alcanzar el estado estable requerido para desarrollar un producto viable. La expresión “composición polímera inyectable estabilizada”, según se usa en este documento, significa que los componentes, por ejemplo el polímero y el agente peptídico, de la composición conservan al menos 80%, preferiblemente al menos 90% de su peso molecular, estructura y/o actividad biológica originales durante la fabricación y después del almacenamiento durante un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo meses a años, preferiblemente más de 12 meses, bajo condiciones apropiadas.
- 30 La expresión “suministro de liberación controlada”, según se define en este documento, pretende referirse al suministro *in vivo* de un agente peptídico durante un periodo de tiempo prolongado deseado después de la administración, preferiblemente desde al menos varias semanas hasta un año.
- 35 La expresión “agente peptídico”, según se usa en este documento, incluye en sentido genérico poli(aminoácidos) a los que se hace referencia normalmente y en general como “péptidos”, “oligopéptidos” y “polipéptidos” o “proteínas” que en este documento se utilizan de forma indistinta. La expresión incluye también análogos, derivados, derivados acilados, derivados glicosilados, derivados pegilados, proteínas de fusión y similares del agente peptídico. El “agente peptídico básico” es un péptido de naturaleza básica, que surge de la presencia de aminoácidos básicos, por ejemplo arginina o lisina, o que surge del extremo N-terminal del agente peptídico, o simplemente un agente peptídico que contiene al menos un grupo básico, opcionalmente en presencia de uno o múltiples grupos aminoácidos ácidos. La expresión incluye también análogos sintéticos de péptidos, aminoácidos no naturales con una funcionalidad básica, o cualquier otra forma de basicidad introducida.
- 40 La expresión “agente peptídico” pretende incluir cualquier agente peptídico que posea propiedades diagnósticas y/o terapéuticas que incluyen, pero no se limitan a propiedades antimetabólicas, antifúngicas, antiinflamatorias, antitumorales, antiinfecciosas, antibióticas, nutrientes, agonistas y antagonistas.
- 45 De manera específica, los agentes peptídicos pueden ser cualquier péptido capaz de formar una sal beneficiosa con un ácido fuerte, en particular un agente peptídico que contenga un grupo base donador de electrones tal como un átomo de nitrógeno básico, por ejemplo una amina, imina o nitrógeno de anillo, en donde el agente peptídico tiene un extremo N-terminal que no es una amina primaria. Los agentes peptídicos contienen preferiblemente una o múltiples funcionalidades amina protonizable expuestas. Agentes peptídicos útiles en la preparación de las composiciones de la presente invención, así como agentes peptídicos situados fuera del alcance reivindicado de la invención, incluyen, pero no se limitan a oxitocina, vasopresina, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), prolactina, hormona luteinizante, hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), agonistas de LHRH, antagonistas de LHRH, hormonas del crecimiento (incluidas la humana, porcina y bovina), factor liberador de la hormona del crecimiento, insulina, eritropoyetina (incluidas todas las proteínas con actividad eritropoyética), somatostatina, glucagón, interleuquina
- 50 (que incluye IL-2, IL-11, IL-12, etc.), interferón-alfa, interferón-beta, interferón-gamma, gastrina, tetragastrina,
- 55

5 pentagastrina, urogastrona, secretina, calcitonina, encefalinas, endorfinas, angiotensinas, hormona liberadora de tiotropina (TRH), factor de necrosis tumoral (TNF), hormona paratiroidea (PTH), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), heparinasa, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEG-F), proteína morfogenética ósea (BMP), hANP, péptido similar al glucagón (GLP-1), exenatida, péptido YY (PYY), renina, bradiquinina, bacitracinas, polimixinas, colistinas, tirocidina, gramicidinas, ciclosporinas (que incluyen análogos sintéticos y fragmentos farmacológicamente activos de las mismas), enzimas, citoquinas, anticuerpos, vacunas, antibióticos, anticuerpos, glicoproteínas, hormona folículo-estimulante, quiotorfina, taftsinina, timopoyetina, timosina, timoestimulina, factor humoral tímico, factor tímico del suero, factores estimulantes de colonias, motilina, bombesina, dinorfina, neurotensina, ceruleína, uroquinasa, calicreína, análogos y antagonistas de la sustancia P, angiotensina II, factores de coagulación sanguínea VII y IX, gramicidinas, hormona estimulante de melanocitos, hormona liberadora de la hormona tiroidea, hormona estimulante del tiroides, pancreozimina, colecistoquinina, lactógeno placentario humano, gonadotropina coriónica humana, péptido estimulante de la síntesis de proteínas, péptido inhibidor gástrico, péptido intestinal vasoactivo, factor de crecimiento derivado de plaquetas y análogos sintéticos y sus modificaciones y fragmentos farmacológicamente activos.

10 Los agentes peptídicos usados en la invención son agentes peptídicos en los que el extremo N-terminal no es una amina primaria. Por ejemplo, el extremo N-terminal de los agentes peptídicos puede ser un ácido piroglutámico, por ejemplo LHRH y agonistas de LHRH tal como leuprorelina, buserelina, gonadorelina, deslorelina, fertirelina, histrelina, lutrelina, goserelina, nafarelina, triptorelina y similares. De manera alternativa, el grupo amina N-terminal puede estar coronado o acilado, por ejemplo cetorelix, enfuvirtida, timosina α 1, abarelix y similares.

15 Los agentes peptídicos preferidos que se usan en este documento incluyen también agentes peptídicos en los que la amina primaria N-terminal está modificada covalentemente con residuos hidrófilos y/o lipófilos, por ejemplo por pegilación, acilación y similares. Los agentes peptídicos usados en este documento incluyen, además, agentes peptídicos en los que la o las aminas primarias de cadena lateral están covalentemente modificadas con residuos hidrófilos y/o lipófilos, por ejemplo por pegilación, acilación y similares. Los agentes peptídicos preferidos usados en este documento incluyen, además, agentes peptídicos en los que tanto la amina primaria N-terminal como los grupos amina primaria de las cadenas laterales están simultáneamente modificados covalentemente con residuos hidrófilos y/o lipófilos, por ejemplo por pegilación, acilación y similares.

20 La expresión "residuo hidrófilo" hace referencia a cualquier oligómero o polímero lineal o ramificado hidrosoluble que incluye, pero no se limita a polietilenglicol y polipropilenglicol, y polímeros lineales y ramificados similares. Preferiblemente, el peso molecular del polímero está en el intervalo de aproximadamente 500 daltons hasta aproximadamente 50.000 daltons. Polímeros hidrófilos que se utilizan en la presente invención pueden tener incorporado un grupo reactivo para unirse al agente peptídico de interés a través de grupos amina, carboxílico, hidroxilo o tiol.

25 El término "pegilación" usado en este documento se refiere a la conjugación covalente de un polietilenglicol soluble con los agentes peptídicos. El polietilenglicol se puede preparar según protocolos convencionales, con un extremo coronado por ejemplo con un grupo metoxi, y el otro extremo activado para facilitar la conjugación con grupos activos de los agentes peptídicos. Por ejemplo, en la técnica se describen diversos métodos para preparar polietilenglicoles y su uso en la pegilación: [por ejemplo, Roberts MJ, Bentley MD, Harris JM, Chemistry for peptide and protein PEGylation. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2002, Jun. 17; 54(4): 459-76. Veronese FR. Peptide and protein PEGylation: a review of problems and solutions. *Biomaterials*, 2001, Mar; 22(5): 405-17, y las Patentes de EE.UU. No. 6.113.906; 5.446.090; 5.880.255].

30 La expresión "residuo lipófilo" hace referencia a cualquier molécula que tiene una solubilidad en agua a 20°C menor que 5 mg/ml, preferiblemente menor que 0,5 mg/ml, más preferiblemente menor que 0,1 mg/ml. Residuos lipófilos de este tipo se seleccionan preferiblemente de alquilo C₂₋₃₉, alquenilo C₂₋₃₉, alcadienilo C₂₋₃₉ y residuos esteroides. Los términos "alquilo C₂₋₃₉, alquenilo C₂₋₃₉, alcadienilo C₂₋₃₉" pretenden abarcar hidrocarburos de cadena lineal y ramificada, preferiblemente lineal, saturados, monoinsaturados y di-insaturados de 2 a 39 átomos de carbono.

35 La introducción de un residuo lipófilo covalentemente en un agente peptídico del mismo da lugar a un péptido lipofílicamente modificado que puede tener un efecto terapéutico optimizado en comparación con la molécula original. Esta acción se puede llevar a cabo típicamente haciendo reaccionar un grupo amina en un agente peptídico con un ácido u otro grupo reactivo en una molécula lipófila. Alternativamente, la conjugación entre agente peptídico y la molécula lipófila se realiza a través de un residuo adicional tal como un residuo puente, espaciador o de enlace, que puede ser degradable o no degradable. En la técnica anterior, se describen algunos ejemplos [por ejemplo, Hashimoto, M. et al., *Pharmaceutical Research*, 6:171-176 (1989), y Lindsay, D.G. et al., *Biochemical J.*, 121:737-745 (1971), Patente de EE.UU. No. 5.693.609, documento WO 95/07931, Patente de EE.UU. No. 5.750.497, y documentos WO 96/29342, WO 98/08871, WO 98/08872 y WO 99/43708]. Estos documentos describen péptidos modificados lipofílicamente y permiten su preparación.

La expresión “ácido fuerte”, tal como se define en este documento, pretende incluir cualquier ácido con una pKa menor que 3, preferiblemente menor que 0 y, más preferiblemente menor que -3. Los ácidos fuertes apropiados para la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido crómico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoro-metanosulfónico, ácido tricloraacético, ácido dicloroacético, ácido bromoacético, ácido cloroacético, ácido 2-oxobutanoico, ácido 2-clorobutanoico, ácido 4-cianobutanoico, ácido perclórico, ácido fosfórico.

El “ácido fuerte” de la presente memoria incluye también cualquier ácido sulfúrico orgánico tales como ácidos alquil-, aril- o alquilaril-sulfúricos de 1 a 40 carbonos, preferiblemente menos de 18 carbonos y, más preferiblemente, menos de 6 carbonos, y ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácidos alcanos-, arilalcanos-, areno- o alqueno-sulfónicos de 1 a 40 carbonos, preferiblemente menos de 18 carbonos y, más preferiblemente, menos de 6 carbonos.

La expresión “una sal beneficiosa de un agente peptídico”, tal como se define en este documento, pretende incluir cualquier sal de un agente peptídico formada con un ácido fuerte. Las sales beneficiosas de agentes peptídicos se pueden preparar mediante simple titulación o neutralización ácido-base. Las sales beneficiosas de agentes peptídicos se pueden preparar durante sus procesos de síntesis y purificación. De manera alternativa, se pueden preparar a partir del agente peptídico en forma de base libre. La base libre se disuelve en un medio líquido adecuado. Esta solución del agente peptídico se mezcla con una solución de un ácido fuerte para formar las sales beneficiosas a través de la retirada del disolvente por medios apropiados tales como filtración o liofilización. Si el agente peptídico se encuentra en su forma habitual, disponible comercialmente, de una sal con un ácido débil (es decir, $pK_a > 3$), el ácido débil se puede sustituir con un ácido fuerte por métodos habituales de intercambio iónico tales como liofilización, precipitación u otros métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el acetato de leuprolide se disuelve en un medio líquido adecuado, por ejemplo, agua. Esta solución del agente peptídico se mezcla con una solución acuosa de un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico. Cuando el acetato del péptido y un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico se disuelven en agua, el péptido tiende a asociarse con el ion cloruro, puesto que el ácido HCl más fuerte desplaza el ácido carboxílico acético más débil. El disolvente y el ácido acético liberado (o cualquier otro ácido carboxílico débil, pero volátil) se pueden retirar al vacío. De este modo, la solución de mezcla se liofiliza para eliminar el agua y el ácido más débil para formar las sales beneficiosas. Si el agente peptídico no es estable a pH bajo, las sales beneficiosas del agente peptídico se pueden preparar por diálisis exhaustiva frente a concentraciones muy bajas de un ácido fuerte.

Las composiciones polímeras inyectables de la presente invención pueden contener el agente peptídico en un intervalo de 0,01% a 40% en peso. En general, la carga óptima de medicamento depende del periodo de liberación deseado y de la potencia del agente peptídico. Evidentemente, para agentes peptídicos de baja potencia y un periodo de liberación más largo, pueden ser necesarios niveles de incorporación más altos.

El término “biodegradable” se refiere a un material que se descompone, disuelve, hidroliza y/o erosiona de manera gradual *in situ*. Por lo general, los “polímeros biodegradables” en este documento son polímeros que son hidrolizables y/o bioerosionan *in situ*, principalmente por hidrólisis y/o enzimólisis.

La expresión “polímero biodegradable”, según se usa en este documento, pretende incluir cualquier polímero sintético y natural, biocompatible y/o biodegradable que se pueden usar *in vivo*, con la condición de que el polímero sea al menos sustancialmente insoluble en un medio acuoso o fluido corporal. La expresión “sustancialmente insoluble”, según se usa en este documento, hace referencia a que la insolubilidad del polímero debe ser suficiente para dar como resultado la precipitación del polímero en medio acuoso o un fluido corporal. Preferiblemente, la solubilidad del polímero es menor que 1% en peso y, más preferiblemente, menor que 0,1%. Cuando la solución polímera en un disolvente orgánico miscible o dispersable en agua se mezcla con una solución acuosa, el polímero precipitará para formar una matriz sólida o en forma de gel a medida que el disolvente orgánico desaparece. Se describen polímeros biodegradables apropiados, por ejemplo, en las Patentes de EE.UU. Nos. 4.938.763; 5.278.201; 5.278.2012; 5.324.519; 5.702.716; 5.744.153; 5.990.194; y 6.773.714. Algunos ejemplos no limitantes de los polímeros son polilactidas, poliglicólidos, policaprolactonas, polidioxanonas, policarbonatos, polihidroxitiratos, oxalatos de polialquileno, polianhídridos, poliesteramidas, poliuretanos, poliacetales, poliortocarbonatos, polifosfacenos, polihidroxiclato, succinatos de polialquileno, ácido (poli)málico y poliortoésteres, y copolímeros, polímeros en bloque, copolímeros ramificados, terpolímeros y sus combinaciones y mezclas.

Los polímeros en bloque incluyen copolímeros en bloque A-B-A, copolímeros en bloque B-A-B, y/o copolímeros en bloque A-B y/o copolímeros ramificados. Los copolímeros en bloque preferidos son aquellos en los que el bloque A comprende un polímero hidrófobo, y el bloque B comprende un polímero hidrófilo. De manera particular, cuando se utiliza uno de los polímeros en bloque mencionados anteriormente, las matrices polímeras más preferidas se definen por un bloque A que es un polímero biodegradable seleccionado del grupo que consiste en polilactidas, poliglicólidos, poli(lactida-co-glicólido)s, polianhídridos, poli(orto éster)es, polieterésteres, policaprolactonas, poliesteramidas, poli(ϵ -caprolactona)s, poli(ácidos hidroxibutíricos) y sus mezclas y copolímeros, y el bloque B es polietilenglicol o polietilenglicol derivatizado monofuncionalmente tal como metoxi-polietilenglicol. Muchas de estas combinaciones pueden formar geles termorreversibles aceptables.

- El experto en la técnica puede determinar los pesos moleculares aceptables para los polímeros. Los factores que pueden considerarse cuando se determinan los pesos moleculares incluyen la velocidad de degradación del polímero deseada, la resistencia mecánica, y la velocidad de disolución del polímero en disolventes orgánicos. Típicamente, un intervalo aceptable de pesos moleculares medios en peso es de aproximadamente 2.000 daltons a aproximadamente 100.000 daltons, con una polidispersidad desde 1,1 hasta 2,5, dependiendo del polímero que se seleccione para su uso, entre otros factores.
- Las composiciones polímeras inyectables de la presente invención pueden contener el polímero biodegradable en un intervalo de 10% hasta 70% en peso. La viscosidad de las composiciones inyectables de la invención depende del peso molecular del polímero y del disolvente orgánico utilizado. Típicamente, cuando se usa el mismo disolvente, cuanto mayores son el peso molecular y la concentración del polímero, mayor es la viscosidad. Preferiblemente, la concentración del polímero en las composiciones es menor que 70% en peso. Más preferiblemente, la concentración del polímero en las composiciones es de entre 30 y 60% en peso.
- En la presente invención, se usan preferiblemente el poli(ácido láctico) y los copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico (PLGA), incluidos el poli(D,L-lactida-co-glicólido) y el poli(L-lactida-co-glicólido). Los polímeros (o poliésteres termoplásticos) tienen proporciones de monómero de ácido láctico a ácido glicólico de entre aproximadamente 50:50 hasta aproximadamente 100:0, y pesos moleculares medios en peso de entre aproximadamente 2.000 hasta aproximadamente 100.000. Los poliésteres termoplásticos biodegradables se pueden preparar usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo policondensación y polimerización por apertura de anillo (por ejemplo, Patentes de EE.UU. Nos. 4.443.340; 5.242.910; 5.310.865). Los grupos terminales del poli(D,L-lactida-co-glicólido) pueden ser hidroxilo, carboxílico o éster, dependiendo del método de polimerización. Los polímeros apropiados pueden incluir un alcohol monofuncional o un residuo polioliol, y pueden carecer de un extremo ácido carboxílico terminal. Ejemplos de alcoholes monofuncionales son metanol, etanol o 1-dodecanol. El polioliol puede ser un diol, triol, tetraol, pentanol y hexanol, incluidos etilenglicol, 1,6-hexanodiol, polietilenglicol, glicerol, sacáridos, sacáridos reducidos tales como sorbitol, y similares.
- En el comercio hay disponibles muchos PLGAs adecuados y los PLGAs de composiciones específicas se pueden preparar fácilmente según la técnica anterior. En las compañías Boehringer-Ingelheim (Petersburg, Va, EE.UU.), Lakeshore Biomaterials (Birmingham, AL, EE.UU.) y DURECT Corporation (Pelham, AL) hay disponibles PLGAs de diferentes proporciones monómeras y pesos moleculares.
- El tipo, el peso molecular y la cantidad de polímero biodegradable presente en las composiciones pueden influir sobre el periodo de tiempo durante el que se libera el agente peptídico desde el implante de liberación controlada. La selección del tipo, peso molecular y cantidad de polímero biodegradable presente en las composiciones para alcanzar las propiedades deseadas del implante de liberación controlada se puede determinar por experimentación simple.
- En una realización preferida de la presente invención, la composición líquida se puede usar para formular un sistema de suministro de liberación controlada para hidrocloreuro de leuprolide. En dicha realización, el poliéster termoplástico biodegradable puede ser, preferiblemente, poli(D,L-lactida-co-glicólido) 85/15 que contiene un grupo hidroxilo terminal y un extremo terminal éster laurílico; puede estar presente en aproximadamente 30% hasta aproximadamente 60% de la composición en peso; y puede tener un peso molecular medio en peso de aproximadamente 15.000 hasta aproximadamente 50.000.
- En otra realización preferida de la presente invención, la composición líquida se puede usar para formular un sistema de suministro de liberación controlada para hidrocloreuro de leuprolide. En esta realización, el poliéster termoplástico biodegradable puede ser, preferiblemente, poli(D,L-lactida-co-glicólido) 85/15 que contiene dos grupos hidroxilo terminales; puede estar presente en aproximadamente 30% hasta aproximadamente 60% de la composición en peso; y puede tener un peso molecular medio en peso de aproximadamente 15.000 hasta aproximadamente 50.000.
- En todavía otra realización preferida de la presente invención, la composición líquida se puede usar para formular un sistema de suministro de liberación controlada para hidrocloreuro de leuprolide. En esta realización, el poliéster termoplástico biodegradable puede ser, preferiblemente, poli(D,L-lactida-co-glicólido) 85/15 que contiene un grupo ácido carboxílico terminal; puede estar presente en aproximadamente 30% hasta aproximadamente 60% de la composición en peso; y puede tener un peso molecular medio en peso de aproximadamente 15.000 hasta aproximadamente 50.000.
- En todavía otra realización preferida de la presente invención, la composición se puede usar para formular un sistema de suministro de liberación controlada de leuprolide. En dicha realización, el polímero biodegradable puede ser, preferiblemente, poli(D,L-lactida) 100/0 con/sin grupos ácido carboxílico terminales; puede estar presente en aproximadamente 40% hasta aproximadamente 60% de la composición en peso; y puede tener un peso molecular medio en peso de aproximadamente 8.000 hasta aproximadamente 50.000.

- La expresión “disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable” pretende incluir cualquier disolvente orgánico biocompatible que sea miscible o dispersable en un fluido acuoso o corporal. El término “dispersable” significa que el disolvente es parcialmente soluble o miscible en agua. Preferiblemente, un único disolvente o una mezcla de disolventes tienen una solubilidad o miscibilidad en agua mayor que 0,1% en peso. Más preferiblemente, el disolvente tiene una solubilidad o miscibilidad en agua mayor que 3% en peso. De forma especialmente preferida, el disolvente tiene una solubilidad o miscibilidad en agua mayor que 7% en peso. El disolvente orgánico apropiado debe ser capaz de difundir en el fluido corporal de manera que la composición líquida coagule o solidifique. Se puede emplear el disolvente único y/o una mezcla de tales disolventes; la adecuación de tales disolventes se puede determinar fácilmente por experimentación simple.
- Ejemplos de disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a N-metil-2-pirrolidona, metoxi-polietilenglicol, alcoxi-polietilenglicol, ésteres de polietilenglicol, glicofurol, glicerol formal, acetato metílico, acetato etílico, metil-etilcetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, caprolactama, decil-metil-sulfóxido, benzoato de bencilo, benzoato etílico, triacetina, diacetina, tributirina, citrato trietílico, citrato tributílico, citrato de acetil trietilo, citrato de acetil tributilo, trietilglicéridos, fosfato trietílico, ftalato dietílico, tartrato dietílico, lactato etílico, carbonato de propileno, carbonato de etileno, butirólactona y 1-dodecilazacilo-heptan-2-ona, y sus combinaciones.
- La solubilidad de los polímeros biodegradables en diversos disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables diferirá en función de las características de los polímeros y de su compatibilidad con diferentes disolventes. De este modo, un mismo polímero no será soluble en la misma medida en diferentes disolventes. Por ejemplo, PLGA tiene una solubilidad mucho mayor en N-metil-2-pirrolidona (NMP) que en triacetina. Sin embargo, cuando la solución de PLGA en NMP entra en contacto con una solución acuosa, el NMP se disipará muy rápidamente para formar una matriz polímera sólida, debido a su elevada miscibilidad en agua. La alta velocidad de difusión del disolvente puede dar lugar rápidamente a un implante sólido; sin embargo, también puede conducir a una alta liberación masiva inicial. Cuando la solución de PLGA en triacetina está en contacto con una solución acuosa, la triacetina se disipará muy lentamente debido a su baja miscibilidad en agua. La lenta velocidad de difusión del disolvente puede tardar tiempo hasta que se produzca la transformación de un líquido viscoso en una matriz sólida. Puede haber un equilibrio óptimo entre la difusión del disolvente y la coagulación del polímero para encapsular los agentes peptídicos. Por lo tanto, puede ser conveniente combinar diferentes disolventes para obtener un sistema de suministro deseable. Se pueden combinar disolventes de baja y alta miscibilidad en agua para mejorar la solubilidad del polímero, modificar la viscosidad de la composición, optimizar la velocidad de difusión y reducir la liberación masiva inicial.
- Las composiciones polímeras inyectables de la presente invención contienen, típicamente, un disolvente orgánico en un intervalo de 30% a 80% en peso. La viscosidad de las composiciones inyectables de la invención depende del peso molecular del polímero y del disolvente orgánico utilizado. Preferiblemente, la concentración del polímero en las composiciones es menor que 70% en peso. Más preferiblemente, la concentración del polímero en las soluciones es de entre 30 y 60% en peso.
- El término “excipientes”, como se usa en este documento, pretende incluir cualquier ingrediente de utilidad en la composición, aparte del agente peptídico o de los polímeros biodegradables usados para formar la composición. Excipientes adecuados incluyen agentes modificadores de la velocidad de liberación, materiales que reducen la liberación masiva, materiales tamponantes, antioxidantes y similares.
- Según la presente invención, agentes modificadores de la velocidad de liberación adecuados incluyen pero no se limitan a compuestos o copolímeros anfífilos tales como ácido alcano-carboxílico, ácido oleico, alcohol alquílico, lípidos polares, tensioactivos, copolímeros de polietilenglicol y polilactida o poli(lactida-co-glicólido), poloxámeros, polivinilpirrolidona, polisorbatos y similares; ésteres de ácidos mono-, di- y tricarbónicos tales como acetato de 2-etoxietilo, citrato trietílico, citrato de acetil tributilo, citrato de acetil trietilo, triacetato de glicerol, sebacato de di(n-butilo), y similares; alcoholes polihidroxílicos tales como polietilenglicol, sorbitol, y similares; ácidos grasos; triésteres de glicerol tales como triglicéridos, triglicéridos de cadena media tales como MIGLYOL 810, 812, 818, 829, 840, y similares. Asimismo, se pueden utilizar en los sistemas polímeros de la invención mezclas de agentes modificadores de la velocidad de liberación.
- Los agentes modificadores de la velocidad de liberación pueden estar presentes en la composición polímera inyectable en una cantidad eficaz para reducir la liberación masiva inicial del agente peptídico liberado desde la composición polímera durante las primeras 24 horas siguientes a la implantación. Preferiblemente, la composición polímera incluye aproximadamente 1% hasta aproximadamente 50% en peso, más preferiblemente aproximadamente 2% hasta aproximadamente 20% en peso de agentes modificadores de la velocidad de liberación.
- Según la presente invención, agentes tamponantes apropiados incluyen, pero no se limitan a sales inorgánicas y orgánicas que incluyen carbonato de calcio, hidróxido de calcio, miristato de calcio; oleato de calcio, palmitato de calcio, estearato de calcio, fosfato de calcio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, fosfato de magnesio, miristato de magnesio, oleato de magnesio, palmitato de magnesio, estearato de magnesio, carbonato de cinc,

hidróxido de cinc, miristato de cinc, oleato de cinc, palmitato de cinc, estearato de cinc, fosfato de cinc, y sus combinaciones.

5 Los agentes tamponantes pueden estar presentes en la composición polímera inyectable en una cantidad eficaz para estabilizar el pH en el interior de los implantes durante el proceso de degradación. Preferiblemente, la composición polímera incluye aproximadamente 1% en peso hasta aproximadamente 30% en peso, más preferiblemente aproximadamente 2% en peso hasta aproximadamente 15% en peso de agentes tamponantes.

10 Según la presente invención, antioxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a acetato de d-alfa-tocoferol, palmitato de ascorbilo, hidroxianidol butilado, hidroxianisol butilado, hidroxiquinona butilada, hidroxicumarina, hidroxitolueno butilado, galato etílico, galato propílico, galato octílico, galato de laurilo, hidroxibenzoato de propilo, trihidroxibutirofenona, vitamina E, vitamina E pegilada o vitamina E TPGS, y similares.

Los antioxidantes pueden estar presentes en la composición polímera inyectable en una cantidad eficaz para retirar cualquier radical o peróxido generados dentro de los implantes. Preferiblemente, la composición polímera incluye aproximadamente 1% en peso hasta aproximadamente 30% en peso, más preferiblemente aproximadamente 3% en peso hasta aproximadamente 15% en peso de antioxidantes.

15 En un aspecto, la presente memoria ofrece una composición polímera biodegradable, inyectable y estabilizada para formar un sistema de suministro de liberación controlada económico, práctico y eficaz para agentes peptídicos que comprende a) una sal beneficiosa de un agente peptídico, formada con un ácido fuerte, que minimiza o evita la interacción/reacción entre el agente peptídico y el polímero en una solución orgánica; b) un polímero biodegradable; 20 c) un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable; y d) opcionalmente, uno o múltiples excipientes para obtener un suministro óptimo del agente peptídico. Preferiblemente, la composición inyectable está envasada en un kit que comprende un paso para rellenar la composición en una jeringa, en una configuración lista para el uso. La composición en el kit es estable durante un periodo de tiempo razonable, preferiblemente al menos un año, para disponer de una vida útil de almacenamiento bajo condiciones de conservación controlada. La composición se inyecta preferiblemente en un sujeto para formar *in situ* un implante, a partir del cual se libera el agente peptídico en 25 una cantidad terapéuticamente eficaz durante un periodo de tiempo prolongado y deseado.

La composición polímera biodegradable, inyectable y estabilizada se puede preparar combinando de forma apropiada una sal beneficiosa de un agente peptídico, un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable, y un excipiente opcional. La composición a administrar se puede presentar de manera ventajosa en forma de unidad de 30 dosificación y se puede preparar por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica farmacéutica. Un método preferido para preparar la composición de la presente invención consiste en disolver un polímero biodegradable y/o un excipiente en un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable para obtener, en primer lugar, una solución/suspensión polímera uniforme. A continuación, se agrega a esta solución/suspensión la sal beneficiosa de un agente peptídico. Los componentes se mezclan exhaustivamente a través de medios adecuados, para obtener una solución o suspensión uniforme. Entonces, se transfiere una cantidad apropiada de la solución o suspensión a 35 una jeringa para obtener un producto listo para su uso.

Evidentemente, el nivel de incorporación de la sal beneficiosa y del polímero en la composición de la invención variará dependiendo de la potencia del componente agente peptídico, el periodo de tiempo durante el que se desea que se efectúe el suministro del agente, la solubilidad del polímero en el disolvente, y del volumen y viscosidad de la composición inyectable que se desea administrar.

40 En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, la composición polímera biodegradable e inyectable usada para formar un sistema de suministro de liberación controlada económico, práctico y eficaz para agentes peptídicos, contiene aproximadamente 0,01% hasta 40% de la sal beneficiosa de un agente peptídico, y aproximadamente 10% hasta 70% de un polímero de poli(lactida-co-glicólido). La composición contiene, adicionalmente, aproximadamente 30% hasta 70% de un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable.

45 En una realización preferida de la presente invención, la composición contiene, además, aproximadamente 1% hasta 40% de un excipiente adecuado, que incluye agentes modificadores de la velocidad de liberación, materiales que reducen la liberación masiva, materiales tamponantes, antioxidantes, agentes de transporte tisular y similares, según se ha definido anteriormente.

50 Según la presente memoria, la composición inyectable se transfiere a un envase estéril adecuado para la administración inyectable, por ejemplo una jeringa. El recipiente se envasa para su conservación y los componentes de la composición retienen al menos 80%, preferiblemente 90% de su peso molecular, estructura y/o actividad biológica originales durante los procesos de fabricación y almacenamiento, o antes de la administración a un sujeto tal como un animal o ser humano.

55 De esta forma, las composiciones estabilizadas se pueden administrar a un sujeto en el que se desee el suministro de liberación controlada de un agente peptídico. Como se usa en este documento, el término "sujeto" pretende incluir animales de sangre caliente, preferiblemente mamíferos y, de forma especialmente preferida, seres humanos.

- 5 Como se usa en este documento, la expresión “administrar a un sujeto” pretende referirse a dispensar, entregar o aplicar una composición (por ejemplo, una formulación farmacéutica) a un sujeto por cualquier vía apropiada para suministrar la composición en el sitio deseado del sujeto. Preferiblemente, la composición de la presente invención se puede administrar por inyección y/o implantación por vía subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intradérmica para proporcionar la dosificación deseada en base a los parámetros conocidos para el tratamiento de los diversos trastornos clínicos con el agente peptídico.
- 10 La expresión “suministro de liberación controlada”, tal como se define en este documento, pretende hacer referencia al aporte continuo de un agente peptídico *in vivo*, durante un periodo de tiempo siguiente a la administración preferiblemente de al menos varias semanas hasta un año. El suministro sostenido de liberación controlada del agente se puede demostrar, por ejemplo, a través del efecto terapéutico continuado del agente en el tiempo (por ejemplo, para un análogo de la LHRH, el suministro sostenido del análogo se puede demostrar por la supresión continuada de la síntesis de testosterona en el tiempo). Alternativamente, el suministro sostenido del agente peptídico se puede demostrar mediante la detección de la presencia del agente *in vivo* durante el tiempo.
- 15 La cantidad de composición inyectable administrada dependerá típicamente de las propiedades deseadas del implante de liberación controlada. Por ejemplo, la cantidad de composición inyectable puede influir sobre el tiempo durante el que se libera el agente peptídico a partir del implante de liberación controlada.
- 20 En una realización preferida, el volumen de la composición polímera inyectable de la presente invención que se debe inyectar a un sujeto se encuentra en el intervalo de 0,1 ml hasta 2,0 ml; preferiblemente, de 0,2 ml a 1,0 ml; y más preferiblemente, de 0,3 ml a 0,5 ml.
- 25 La presente memoria ofrece, adicionalmente, un método para la formación *in situ* de un implante en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de la composición inyectable que comprende: a) una sal beneficiosa de un agente peptídico, formada con un ácido fuerte, que minimiza o evita la interacción/reacción entre el agente peptídico y el polímero en una solución orgánica; b) un polímero biodegradable; c) un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable; y d) opcionalmente, uno o múltiples excipientes para lograr un suministro óptimo del agente peptídico; y permitir que el disolvente se disipe en el entorno acuoso circundante para transformar la composición líquida en un depósito por separación de fases. El depósito puede ser un gel viscoso, un semisólido o una matriz sólida. Igualmente, el depósito puede ser poroso o no poroso. El depósito actúa como sistema de suministro, a partir del cual se libera el agente peptídico durante un periodo de tiempo prolongado y deseado.
- 30 En otro aspecto de la memoria, la composición inyectable de la presente invención se puede administrar para adaptarla a una cavidad del cuerpo, con el fin de formar un sistema de depósito. Tales cavidades incluyen las creadas tras una intervención quirúrgica o una cavidad natural del cuerpo tal como la vagina, ano y similares.
- 35 En un aspecto adicional, la presente memoria ofrece una composición polímera biodegradable, líquida y estabilizada para formar un sistema de suministro de liberación controlada económico, práctico y eficaz para agentes peptídicos, y comprende: a) una sal beneficiosa de un agente peptídico, formada con un ácido fuerte, que minimiza o evita la interacción/reacción entre el agente peptídico y el polímero en una solución orgánica; b) un polímero biodegradable; c) un disolvente orgánico; y d) opcionalmente, uno o múltiples excipientes para lograr un suministro óptimo del agente peptídico. La composición polímera biodegradable y líquida se puede fabricar en forma de matrices polímeras implantables. En donde la composición polímera biodegradable y líquida conserva al menos 90%, preferiblemente 95% de su peso molecular, estructura y/o actividad biológica originales, antes y durante el proceso de fabricación.
- 40 Como se usa en este documento, la expresión “matrices polímeras implantables” pretende incluir partículas, películas, granulados, cilindros, discos, microcápsulas, microesferas, nanoesferas, micropartículas, obleas y otras configuraciones polímeras conocidas que se usan para el suministro de medicamentos.
- 45 Los expertos en la técnica conocen métodos para formar diversos vehículos polímeros farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, en las Patentes de EE.UU. 6.410.044; 5.698.213; 6.312.679; 5.410.016; 5.501.863; en la Publicación PCT No. WO 93/16687; 4.938.763; 5.278.201; 5.278.202; y en la Patente Europea EP 0.058.481 se describen varios métodos y materiales.
- 50 Según la presente memoria, las matrices polímeras implantables en forma de microesferas se producen encapsulando la sal beneficiosa de agentes peptídicos en el polímero. La sal beneficiosa de los agentes peptídicos se puede encapsular usando diversos polímeros biocompatibles y/o biodegradables que tienen propiedades exclusivas apropiadas para el suministro a diferentes entornos biológicos, o para efectuar funciones específicas. La velocidad de disolución y, por lo tanto, el suministro del agente peptídico están determinados por la técnica de encapsulación particular, la composición de polímeros, la reticulación de polímeros, el espesor del polímero, la solubilidad del polímero, el tamaño y solubilidad del complejo de compuesto/polianión biológicamente activo.
- 55 Las sales beneficiosas de agentes peptídicos que vayan a ser encapsuladas se disuelven o suspenden en una solución polímera en un disolvente orgánico. La solución polímera debe estar suficientemente concentrada para

5 recubrir por completo la sal beneficiosa después de agregarla a la solución. Dicha cantidad debe ofrecer una proporción en peso de sal beneficiosa de agentes peptídicos con respecto al polímero de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50, preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 30. La sal beneficiosa de agentes peptídicos se debe mantener suspendida y no se debe permitir su agregación a medida que es recubierta por contacto con el polímero.

Por consiguiente, una solución polímera de sales beneficiosas de agentes peptídicos se puede someter a una diversidad de técnicas de microencapsulación, que incluyen desecación por aspersión, coagulación por aspersión, emulsión y emulsión por evaporación del disolvente.

10 Según una realización de la memoria, la sal beneficiosa de agentes peptídicos se disuelve o suspende en una solución polímera en un disolvente orgánico. La solución o suspensión se transfiere a un volumen mayor de una solución acuosa que contiene un emulgente. En la solución acuosa, la fase orgánica se emulsiona, en donde el disolvente orgánico se evapora o difunde desde el polímero. El polímero solidificado encapsula la sal beneficiosa de agentes peptídicos para formar una matriz polímera. El emulgente ayuda a reducir la tensión superficial e interfacial entre las diferentes fases de materia en el sistema durante la fase de endurecimiento del proceso. De manera alternativa, si el polímero encapsulador tiene alguna actividad superficial inherente, puede no ser necesaria la adición de un agente tensioactivo separado.

15 Emulgentes útiles para la preparación de sales beneficiosas de agentes peptídicos encapsulados según la presente invención incluyen poloxámeros y alcohol polivinílico, según los ejemplos mencionados en este documento, tensioactivos y otros compuestos con actividad superficial, capaces de reducir la tensión superficial entre la sal beneficiosa de agentes peptídicos encapsulada con polímero y la solución.

20 Los disolventes orgánicos útiles para preparar las microesferas, a excepción de los descritos anteriormente, incluyen también ácido acético, acetona, cloruro de metileno, acetato etílico, cloroformo y otros disolventes atóxicos, y dependerán de las propiedades del polímero. Se deben seleccionar disolventes que disuelvan el polímero y que, en último término, sean atóxicos.

25 De este modo, según la presente invención, estas matrices polímeras implantables se pueden administrar a un sujeto en el que se desee el suministro sostenido de liberación controlada de un agente peptídico. Preferiblemente, las matrices polímeras implantables se pueden administrar por inyección y/o implantación por vía subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intradérmica para proporcionar la dosificación deseada, en base a parámetros conocidos para el tratamiento de los diversos trastornos clínicos con el agente peptídico.

30 Todos los libros, artículos y patentes citados en este documento contribuyen a la enseñanza técnica de la presente invención.

Ejemplos

35 Los siguientes ejemplos ilustran las composiciones y métodos de la presente invención. Los ejemplos siguientes no se deben considerar como limitaciones, sino simplemente enseñar la forma de preparar las composiciones útiles de suministro de medicamentos de liberación controlada.

Ejemplo 1. Preparación de sales beneficiosas de agentes peptídicos y derivados peptídicos con ácidos fuertes.

40 El agente peptídico o el derivado peptídico que contiene al menos un grupo funcional básico se disuelve en agua. Se agregan cantidades estequiométricas de un ácido fuerte a la solución acuosa del agente peptídico, con el resultado de neutralización de los grupos básicos en el agente peptídico. La sal se obtiene por precipitación, filtración y/o liofilización.

Ejemplo 2. Preparación de hidrocloreuro de leuprolide.

45 Leuprolide es un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), que contiene 9 residuos aminoácidos y dos funcionalidades básicas (un grupo histidina y un grupo arginina). Su amina N-terminal se bloqueó en forma de ácido piroglutámico. Se le ha usado en el tratamiento del cáncer de próstata y en la endometriosis. El acetato de leuprolide (LA-Ac) se adquirió en Polypeptides Laboratories, Inc. (PPL Lote N° PPL-LEUPO401A). El hidrocloreuro de leuprolide (LA-HCl) se preparó sustituyendo el ácido acético con HCl por medio de un proceso de intercambio de iones y liofilización. Típicamente, se disolvieron 1.000 mg de acetato de leuprolide en 30 ml de agua. Se agregaron 3,19 ml de HCl 0,5N (HCl:LA – 2,2:1) y se mezcló exhaustivamente. La solución se liofilizó durante 72 horas para eliminar el ácido acético. El polvo seco se disolvió nuevamente en agua y se volvió a liofilizar.

50 Ejemplo 3. Preparación de mesilato de leuprolide

En 20 ml de agua se disolvieron 343,5 mg de acetato de leuprolide (PPL Lote N° PPL-LEUPO401A). Se agregaron 32 μ l de ácido metanosulfónico y se mezcló exhaustivamente (proporción molar de acetato de leuprolide frente a

ácido metanosulfónico ~1:2). La solución se liofilizó durante 72 horas para eliminar el ácido acético. El polvo seco se disolvió nuevamente en agua y se volvió a liofilizar.

Ejemplo 4. Preparación de hidrocloreto de goserelina

5 En 20 ml de agua se disolvieron 766 mg de acetato de goserelina (PPL Lote N° 0603-219). Se agregaron 2,12 ml de HCl 0,5N (proporción molar de HCl:acetato de goserelina ~ 2,2:1) y se mezcló exhaustivamente. La solución se liofilizó durante 72 horas para eliminar el ácido acético. El polvo seco se disolvió nuevamente en agua y se volvió a liofilizar.

Ejemplo 5. Preparación de Palmitoilo-Octreotida (PAL-OCT)

10 Se disolvieron 50 mg de acetato de octreotida en 1.000 µl de DMSO anhidro que contuvo 100 µl de TEA. Se disolvieron 17,1 mg de éster de N-hidroxisuccinimida de ácido palmítico (PM 353,50) en 3 ml de DMSO anhidro y se agregaron a la solución peptídica por inyección directa. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió sobre éter dietílico para precipitar octreotida palmitoilada. El precipitado se lavó dos veces con éter dietílico y a continuación se secó al vacío. El péptido acilado resultante estuvo en forma de polvo blanco. La sal beneficiosa del péptido acilado se formó neutralizando los grupos residuales de amina básica mediante el empleo de un ácido fuerte.

Ejemplo 6. Preparación de Decanal-Octreotida (DCL-OCT)

20 Se disolvieron 50 mg de octreotida en 2 ml de una solución de ciano-hidrobromuro sódico 20 mM (PM 62,84, NaCNBH₃) (2,51 mg) en un tampón acetato 0,1 M a pH 5. Se agregaron 13,7 mg de Decanal (PM 156,27) (OCT:DCL = 1:2) por inyección directa a la solución peptídica. La reacción se llevó a cabo a 4°C durante la noche. La mezcla se separó por centrifugación. La DCL-OCT precipitada se liofilizó. La sal beneficiosa del péptido acilado se formó neutralizando los grupos residuales de amina básica mediante el uso de un ácido fuerte.

Ejemplo 7. Preparación de octreotida PEGilada

25 Se agregó una solución de acetato de octreotida (10 mg/ml) en agua a un vial que contuvo una cantidad equivalente 2 molar de succinimidil propionato monometoxi-PEG (SPA-mPEG, PM 2.000 dalton) en tampón fosfato 0,1 M a pH 7,4. La reacción se llevó a cabo a 4°C durante la noche, con agitación. Entonces, la mezcla de reacción se separó usando HPLC de fase inversa (RP-HPLC) sobre C-18 (YMC ODS-A 4,6x250 mm, 5 µm, Waters Corporation). La fase móvil consistió en TFA al 0,1% en agua (A) y CAN que contuvo TFA al 0,1% (B). La fase móvil tuvo lugar con un gradiente lineal de 30 a 60% del eluyente B durante 20 min, con un caudal de 1 ml/min, y la absorbancia UV de la elución se monitorizó a 215 nm. Las fracciones de elución correspondientes a los respectivos picos se recogieron por separado, se purgaron con nitrógeno y se liofilizaron.

35 De manera alternativa, es posible obtener una PEGilación específica de sitio de octreotida. Se agregó una solución de acetato de octreotida (10 mg/ml) en ciano-hidrobromuro sódico (NaCNBH₃) 20 mM y tampón acetato 0,1 M a pH 5 a un vial que contuvo una cantidad equivalente 3 molar de monometoxi-PEG-propionaldehído (ALD-mPEG, PM 2.000 daltons) en agua. La reacción se llevó a cabo con agitación a 4°C durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se separó usando HPLC de fase inversa (RP-HPLC) sobre C-18 (YMC ODS-A 5 µm, 4,6x250 mm, Waters Corporation). La fase móvil consistió en TFA al 0,1% en agua (A) y CAN que contuvo TFA al 0,1% (B). La fase móvil tuvo lugar con un gradiente lineal de 30 a 60% del eluyente B durante 20 min, con un caudal de 1 ml/min, y la absorbancia UV de la elución se monitorizó a 215 nm. Las fracciones de elución correspondientes a los respectivos picos se recogieron por separado, se purgaron con nitrógeno y se liofilizaron. La sal beneficiosa del péptido pegilado se forma neutralizando los grupos residuales de amina básica con el uso de un ácido fuerte.

Ejemplo 8. Estabilidad del agente peptídico y del polímero biodegradable en composiciones polímeras inyectables.

45 Se disolvió poli(D,L-lactida-co-glicólido) (PLGA) de una proporción de lactida a glicólido de 85/15 (DLPLG85/15, IV: 0,28) con un grupo terminal de éster laurílico en N-metil-2-pirrolidona (NMP) para dar una solución de 50% en peso. Se mezclaron las sales de leuprolide con la solución de PLGA en NMP para dar una composición inyectable uniforme con las proporciones que se muestran en la Tabla 1. Las composiciones inyectables se envasaron en jeringas de polipropileno de 1,2 ml/l con extremos tipo *luer-lock*. A continuación, las jeringas precargadas se sellaron usando un protector tipo *luer-lock*. Las jeringas debidamente protegidas se envasaron en un recipiente y se sellaron en una bolsa de plástico al vacío y, a continuación, se conservaron a 4°C y a temperatura ambiente (~ 22°C) durante un periodo de hasta 18 meses. Se tomaron muestras de la composición inyectable al cabo de 24 horas, 1, 2, 3, 6, 12 y 18 meses. Se determinó la pureza de leuprolide por HPLC. El peso molecular del polímero se determinó por cromatografía de permeación sobre gel (GPC) usando estándares de poliestireno de pesos moleculares conocidos.

Tabla 1: Formulaciones polímeras inyectables analizadas

| Muestras | Sal de leuprolide (mg) | DLPLG 8515/NMP (mg) | Carga de medicamento (% p/p) |
|-----------|------------------------|---------------------|------------------------------|
| En blanco | 0 | 1.000 | 0 |
| LA-Ac | 50 | 890 | 5,3 |
| LA-MS | 54 | 960 | 5,3 |
| LA-HCl-1 | 106 | 940 | 10,1 |
| LA-HCl-2 | 41 | 730 | 5,3 |

5 Sorprendentemente, se encontró que el uso de las sales hidrocloreuro y mesilato de leuprolide, en lugar del acetato, redujo significativamente en el tiempo la degradación de leuprolide y del polímero en las soluciones de PLGA en NMP tanto a 4°C como a temperatura ambiente. Las Tablas 2 y 3 mostraron la degradación en el tiempo de leuprolide en soluciones de PLGA en NMP a 4°C y temperatura ambiente, respectivamente. A 4°C, se degradó hasta 23% de leuprolide en la composición polímera que contuvo acetato de leuprolide, en tanto que después de 18 meses se produjo una degradación de menos de 2% de leuprolide en las formulaciones que contuvieron hidrocloreuro de leuprolide y mesilato de leuprolide. A temperatura ambiente, se observó una degradación de más de 35% de leuprolide en las formulaciones de acetato de leuprolide, mientras que en las formulaciones de hidrocloreuro de leuprolide y mesilato de leuprolide, después de 12 meses, la degradación fue de solo aproximadamente 11%. Adicionalmente, a temperatura ambiente, se observó cambio de color (desde lechoso a amarillo hasta un color oxidado) y separación de fases. La separación de fases dio como resultado formulaciones heterogéneas y una degradación no uniforme del péptido y del polímero en la formulación. La heterogeneidad de las formulaciones puede ser la causa de la fluctuación de los resultados obtenidos en diferentes momentos.

Tabla 2. Estabilidad de Leuprolide en Formulación de PLGA/NMP a 4°C

| Tiempo (Meses) | LA-AC | LA-HCl-1 | LA-MS |
|----------------|-------|----------|-------|
| 0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| 1 | 89,3 | 100,0 | 100,0 |
| 3 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| 6 | 94,1 | 100,0 | 100,0 |
| 12 | 88,2 | 100,0 | 98,9 |
| 18 | 76,9 | 98,5 | 98,3 |

Tabla 3. Estabilidad de Leuprolide en Formulación de PLGA/NMP a temperatura ambiente

| Tiempo (Meses) | LA-AC | LA-HCl-1 | LA-HCl-2 | LA-MS |
|----------------|-------|----------|----------|-------|
| 0 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 1 | 75 | 99 | 100 | 95 |
| 2 | 78 | 98 | 97 | 97 |
| 3 | 86 | 100 | 100 | 100 |
| 6 | 87 | 99 | 100 | 99 |
| 12 | 65 | 89 | 89 | 89 |

20 Las Tablas 4 y 5 mostraron las variaciones de peso molecular del polímero en diferentes formulaciones. Comparado con el control en blanco, el peso molecular de PLGA en la formulación de acetato de leuprolide descendió más de 10% a 4°C y más de 90% a temperatura ambiente después de 6 meses. El peso molecular de PLGA en las formulaciones de hidrocloreuro de leuprolide y mesilato de leuprolide fue similar a la del control en blanco tanto a 4°C como a temperatura ambiente, incluso después de 12 meses. Sin embargo, al cabo de 12 meses, se degradó más de 90% del polímero tanto del control en blanco como de las formulaciones de hidrocloreuro de leuprolide y de mesilato de leuprolide. Los resultados indican que las sales de leuprolide formadas con ácidos fuertes tales como HCl y ácido metanosulfónico previenen por completo la interacción/reacción entre el péptido y PLGA en la solución. Por el contrario, un ácido débil tal como el ácido acético no impide la interacción/reacción perjudicial entre el péptido y el PLGA en solución. De este modo, la mejora de la estabilidad de la formulación con el uso de la sal del péptido formada con un ácido fuerte permite fabricar una composición inyectable lista para su uso, con una estabilidad al almacenamiento satisfactoria durante al menos un año.

Tabla 4. Peso molecular de PLGA en diferentes formulaciones en el tiempo a 4°C

| Tiempo (Meses) | En blanco | LA-A C | LA-HCl-1 | LA-MS |
|----------------|-----------|--------|----------|-------|
| 0 | 24655 | 23842 | 24369 | 24556 |
| 1 | 25214 | 24282 | 25203 | 24574 |
| 3 | 24567 | 22775 | 24833 | 24833 |
| 6 | 23935 | 21957 | 24661 | 24034 |
| 12 | 23905 | 18906 | 23837 | 23393 |
| 18 | 22178 | 16107 | 22802 | 22227 |

Tabla 5. Peso molecular de PLGA en diferentes formulaciones en el tiempo a temperatura ambiente

| Tiempo (Meses) | En blanco | LA-A C | LA-HCl-1 | LA-HCl-2 | LA-MS |
|----------------|-----------|--------|----------|----------|-------|
| 0 | 24655,0 | 24282 | 24567 | 24468 | 24468 |
| 1 | 24282,2 | 20526 | 25022 | 25022 | 24832 |
| 2 | 22969,3 | 15459 | 23230 | 23230 | 22969 |
| 3 | 23227,7 | 11073 | 23228 | 23311 | 21872 |
| 6 | ND | 3409 | 18998 | 17952 | 15114 |
| 12 | 3112,3 | 380 | 4236 | 3388 | 2531 |

5 Ejemplo 9. Estabilidad de Leuprolide y del polímero en composiciones polímeras inyectables.

Se disolvió poli(D,L-lactida-co-glicólido) (PLGA) con una proporción de 85/15 de lactida a glicólido (DLPLG85/15, IV: 0,28) con un grupo terminal de éster de laurilo en dimetilsulfóxido (DMSO) para dar una solución de 50% en peso. Las sales de leuprolide se mezclaron con la solución de PLGA en DMSO para dar una composición inyectable uniforme con las proporciones que se muestran en la Tabla 6. Las composiciones inyectables se envasaron en jeringas de polipropileno de 1,2 ml/l con extremos tipo *luer-lock*. A continuación, las jeringas precargadas se sellaron usando protectores tipo *luer-lock*. Las jeringas debidamente protegidas se envasaron en un contenedor y se sellaron en un bolsa de plástico al vacío y, entonces, se conservaron a 4°C y a temperatura ambiente (~22°C) durante un periodo de hasta 16 meses. Se tomaron muestras de la composición inyectable en tiempos predefinidos. La pureza de leuprolide en la muestra se determinó por HPLC. El peso molecular del polímero se determinó por cromatografía de permeación sobre gel (GPC), usando estándares de poliestireno de pesos moleculares conocidos.

Tabla 6. Composiciones polímeras inyectables analizadas

| Muestras | Sal de Leuprolide (mg) | DLPLG 8515 en DMSO (mg) | Carga de medicamento (% p/p) |
|-----------|------------------------|-------------------------|------------------------------|
| En blanco | 0 | 4000 | 0 |
| LAAC | 200,4 | 4788 | 4 |
| LAMS-3 | 200,0 | 4806 | 4 |
| LAHCl-3 | 202,8 | 4810 | 4 |

De manera sorprendente, se encontró que el uso de las sales hidrocloreto y mesilato de leuprolide, en lugar de acetato, redujo significativamente la degradación en el tiempo de leuprolide y del polímero en soluciones de PLGA en DMSO a 4°C. Las Figuras 1 y 2 mostraron la degradación en el tiempo de leuprolide en PLGA en soluciones en DMSO a 4°C. En el caso de acetato de leuprolide, se degradó hasta aproximadamente 20% de leuprolide, en tanto que la degradación de las formulaciones de hidrocloreto de leuprolide y mesilato de leuprolide después de 16 meses fue menor que 5%. La Figura 5 mostró las variaciones de peso molecular de PLGA en diferentes formulaciones. En comparación con el control en blanco, el peso molecular de PLGA en la formulación de acetato de leuprolide descendió aproximadamente 40% a 4°C después de 16 meses. El peso molecular de PLGA en composiciones polímeras inyectables que contuvieron hidrocloreto de leuprolide y mesilato de leuprolide fue comparable al del control a 4°C después de 16 meses. Los resultados indican que las sales de leuprolide formadas con ácidos fuertes tales como HCl y ácido metanosulfónico impiden casi por completo la interacción/reacción entre el péptido y PLGA en solución de DMSO. Por el contrario, un ácido débil tal como el ácido acético no previene la interacción/reacción perjudicial entre el péptido y PLGA en solución de DMSO.

Ejemplo 10. Liberación *in vitro* de leuprolide a partir de formulaciones polímeras inyectables.

Se prepararon tres soluciones de vehículo polímeras de la forma siguiente: se disolvió en NMP PLG 85/15 (0,28 IV) con un grupo terminal de éster de laurilo a 50% y 55% en peso, y se disolvió en NMP RG503 (0,42 IV) a 50% en peso, con un grupo terminal de ácido carboxílico. A continuación, se mezclaron cantidades adecuadas de

hidrocloruro de leuprolide (LAHCI1) y mesilato de leuprolide (LAMS) con las soluciones polímeras a 6% en peso cada una. Las formulaciones se mezclaron exhaustivamente para obtener formulaciones uniformes.

5 Se inyectó una parte alícuota de la suspensión de la formulación (aproximadamente 100 mg) en 3 ml de solución salina de tampón fosfato a pH 7,4, con 0,1% de azida sódica a 37°C. En tiempos determinados, se substituyó el líquido receptor con solución tamponada nueva, y la solución tampón retirada se diluyó 2 veces con tampón fosfato a pH 7,4 y se analizó la concentración de medicamento por HPLC. Se calculó la cantidad liberada en cada momento. La Figura 3 muestra la liberación acumulada de leuprolide desde diferentes formulaciones en el tiempo.

10 Como se muestra en la Figura 3, no existe ninguna diferencia significativa de la liberación de leuprolide entre LAHCI y LAMS. Sin embargo, el tipo y concentración de PLGA parece afectar de forma importante la liberación de leuprolide. La velocidad de liberación de leuprolide a partir de la formulación de RG503H fue mucho mayor que desde las formulaciones de PLG 85/15. De esta forma, RG503H puede ser apropiado para el suministro a un plazo más corto de leuprolide, en tanto que PLG85/15 podría ser útil para el suministro a un plazo mayor del péptido. La velocidad de liberación del péptido se puede modificar además modificando la concentración del PLGA. Al aumentar la concentración de PLGA desde 50% hasta 55%, la velocidad de liberación inicial de leuprolide se redujo de manera significativa. Por consiguiente, por experimentación simple se obtienen fácilmente los parámetros para una formulación específica en la que el péptido alcance un perfil de liberación deseado.

Ejemplo 11. Efecto de los excipientes sobre la liberación de leuprolide *in vitro*

20 Se prepararon soluciones de vehículo polímero con y sin excipientes del modo siguiente: se disolvieron PLA 100 DLPL (0,26 IV, Lakeshore, AL) con un grupo terminal de éster de laurilo, y vitamina E TPGS en NMP en cantidad adecuada, según la Tabla 7. A continuación, se mezcló una cantidad apropiada de hidrocloruro de leuprolide (LAHCI) con las soluciones de polímero a 15% en peso. Las formulaciones se mezclaron exhaustivamente para obtener formulaciones uniformes.

Tabla 7. Efecto de los excipientes sobre la liberación de leuprolide *in vitro*

| Muestra | PLA 100 DLPL (%) | NMP (%) | Vitamina E TPGS (%) | LAHCI (%) |
|---------------|------------------|---------|---------------------|-----------|
| Formulación 1 | 47 | 38 | 0 | 15 |
| Formulación 2 | 44,5 | 36,4 | 4,2 | 15 |

25 Se inyectó una parte alícuota de la suspensión de la formulación (aproximadamente 100 mg) en 3 ml de solución salina tamponada con fosfato a pH 7,4 con 0,1% de azida sódica a 37°C. El líquido receptor se substituyó en tiempos determinados con solución tampón reciente, y se analizó la concentración de medicamento por HPLC en la solución tampón retirada diluida 10 veces con PBS a pH 7,4. Se calculó la cantidad liberada en cada momento de tiempo. La Figura 4 muestra la liberación acumulada de leuprolide para diferentes formulaciones en el tiempo.

30 Como se muestra en la Figura 4, la incorporación de vitamina E TPGS no afectó a la liberación masiva (= *estallido*) inicial, sino que pareció reducir la velocidad de liberación de leuprolide en etapas posteriores. De esta forma, la vitamina E TPGS podría ser útil para ampliar el suministro del péptido, funcionando asimismo como antioxidante.

Ejemplo 12. Efecto de los excipientes sobre la liberación de leuprolide *in vitro*

35 Se prepararon soluciones de vehículo polímero con y sin excipientes del modo siguiente: se disolvieron PLA 100 D040 (0,34 IV, Durect, CA) con un grupo terminal de éster de laurilo, y el triglicérido de cadena media Miglyol 812 en NMP en cantidad adecuada, según la Tabla 8. A continuación, se mezcló una cantidad apropiada de hidrocloruro de leuprolide (LAHCI) con las soluciones de polímero a 15% en peso. Las formulaciones se mezclaron exhaustivamente para obtener formulaciones uniformes.

Tabla 8. Efecto de los excipientes sobre la liberación de leuprolide *in vitro*

| Muestra | PLA 100 D040 (%) | NMP (%) | Miglyol 812 (%) | LAHCI (%) |
|---------------|------------------|---------|-----------------|-----------|
| Formulación 1 | 42,5 | 42,4 | 0 | 15 |
| Formulación 2 | 42,5 | 38,3 | 4,2 | 15 |

40 Se inyectó una parte alícuota de la suspensión de la formulación (aproximadamente 100 mg) en un vial que contuvo 3 ml de solución salina tamponada con fosfato a pH 7,4 con 0,1% de azida sódica a 37°C. El líquido receptor se substituyó en tiempos determinados con solución tampón reciente, y se analizó la concentración de medicamento por HPLC en la solución tampón retirada diluida 10 veces con PBS a pH 7,4. Se calculó de forma retrospectiva la

cantidad liberada en cada momento de tiempo usando una curva estándar. La Figura 5 muestra la liberación acumulada de leuprolide para diferentes formulaciones en el tiempo.

5 Como se muestra en la Figura 5, la incorporación de Miglyol 812 redujo significativamente la liberación masiva (= *estallido*) inicial de leuprolide y parece mantener la velocidad de liberación de leuprolide en etapas posteriores. De esta forma, Miglyol 812 podría ser útil para ampliar el suministro del péptido. La comparación de los resultados con el Ejemplo 11 parece indicar que el peso molecular del polímero también afecta de forma importante a la liberación masiva inicial de leuprolide. Parece que cuanto menor es el peso molecular del PLA, menor es la velocidad de liberación durante el estallido inicial de leuprolide.

Ejemplo 13. Liberación de leuprolide *in vivo*

10 Se disolvió poli(D,L-lactida-co-glicólido) con una proporción de 85/15 de lactida con respecto al glicólido (DLPLG85/15, IV: 0,28) que contuvo un grupo terminal de éster de laurilo en N-metil-2-pirrolidona (NMP) para dar una solución de 55% en peso. Se mezcló la sal de leuprolide, es decir, mesilato de leuprolide o Leuprolide HCl, con la solución de PLGA en NMP para dar una formulación inyectable uniforme con una carga de medicamento de aproximadamente 12%. Las formulaciones inyectables se transfirieron a jeringas de polipropileno de 1,2 ml con extremos tipo *luer-lock* y una aguja de calibre 19 de pared delgada unida. A continuación, se inyectó cada formulación por vía subcutánea en ratas, en un volumen de aproximadamente 100 μ l, con 6 animales por grupo. Se tomaron muestras de suero de cada animal 3 horas y 1, 3, 7, 14, 28, 42, 56 y 70 días después de la inyección. Se analizó la concentración de leuprolide en las muestras de suero mediante ELISA, usando los kits comercializados por Peninsula Laboratories Inc. El leuprolide que permaneció en los implantes se analizó en diversos puntos de tiempo por HPLC.

15 La Figura 6 muestra el perfil de liberación de leuprolide desde dos formulaciones diferentes hasta después de 70 días. Ambas formulaciones mostraron una liberación masiva inicial de leuprolide. La formulación que contuvo LAHCl alcanzó una $C_{m\acute{a}x}$ de 661,6 ng/ml a las 3 horas, y la formulación que contuvo LAMS alcanzó una $C_{m\acute{a}x}$ de 370,6 ng/ml también a las 3 horas. Las dos formulaciones exhibieron liberación sostenida de leuprolide durante un periodo de tiempo prolongado. La formulación que contuvo LAMS mostró niveles séricos más constantes de leuprolide que los obtenidos de la formulación que contuvo LAHCl.

Ejemplo 14. Liberación de leuprolide *in vivo*

20 Se disuelve poli(D,L-lactida-co-glicólido) con una proporción de 85/15 de lactida con respecto al glicólido (DLPLG85/15, IV: 0,27) que contiene un residuo 1,6-hexanodiol, en N-metil-2-pirrolidona (NMP) para dar una solución de 50% en peso. La sal de leuprolide, es decir, acetato de leuprolide o leuprolide HCl, se mezcla con la solución de PLGA en NMP para dar una formulación inyectable uniforme, con una carga de medicamento de aproximadamente 12%. Las formulaciones inyectables se transfieren a jeringas de polipropileno de 1,2 ml con extremos de tipo *luer-lock* y una aguja de calibre 19 y pared delgada unida. A continuación, cada formulación se inyecta por vía subcutánea a ratas, en un volumen de aproximadamente 100 μ l con 6 animales por grupo. Se toman muestras de suero 3 horas, 1, 3, 7, 14, 28, 42, 56, 70, 91, 112, 133, 154, 175 y 206 días después de la inyección. En las muestras de suero se analiza la concentración de leuprolide por ELISA, usando los kits comercializados por Peninsula Laboratories Inc., y la concentración de testosterona por LS/MS/MS. El leuprolide remanente en los implantes en diferentes tiempos se puede analizar por HPLC.

25 Es posible diseñar y llevar a cabo experimentos similares usando otros análogos de LHRH tales como busarelina, deslorelina, fertirelina, histrelina, lutrelina, gosorelina, nafarelina, triptorelina, cetorelix, abarelix, y otros péptidos tales como GLP-1, PYY, etc., así como otros polímeros y disolventes.

Ejemplo 15. Uso de las composiciones polímeras inyectables estabilizadas

30 La administración de la composición polímera inyectable estabilizada a un paciente se puede llevar a cabo de diversas formas. Una composición polímera biodegradable se puede inyectar por vía subcutánea o intramuscular para formar un implante *in situ*, se puede aplicar como crema transdérmica y, también, se puede introducir en el paciente mediante un supositorio rectal o vaginal.

Ejemplo 16. Preparación de microesferas polímeras que contienen LAHCl

35 Las microesferas de poli(lactida-co-glicólido) (PLGA) se preparan mediante una técnica de emulsión simple de aceite en agua (O/W). Se disuelve PLGA en cloruro de metileno (DCM). Para la encapsulación de LAHCl, el medicamento se mezcla con la solución de PLGA en DCM. La solución o suspensión mezclada se emulsiona en 500 ml de solución de PVA al 0,5-1% (p/v) (PVA, hidrolizado al 88%, peso molecular medio de 31.000 a 50.000, Sigma-Aldrich) pre-enfriada en refrigerador a 4°C. La emulsión se agita continuamente durante 3 horas a temperatura ambiente para evaporar el DCM. Se recogen las microesferas endurecidas, se lavan tres veces con agua desionizada y se liofilizan.

Ejemplo 17. Uso de la composición polímera líquida estabilizada para preparar matrices polímeras implantables

5 El polímero biodegradable que consiste en un poli-(ácido láctico-co-ácido glicólico) con una proporción de lactida a glicólido de 50:50 a 100:0 tal como RG503H (Boehringer Ingelheim Chemicals, Inc., EE.UU.) se disuelve en un disolvente orgánico volátil tal como acetato etílico o cloruro de metileno. En la solución de polímero se disuelve/dispersa una cantidad apropiada de una sal beneficiosa, tal como se ha definido en este documento, como mesilato de goserelina (0,01% a 30% en peso con respecto al polímero). La solución se mezcla exhaustivamente para obtener una solución o suspensión uniforme. Tras la finalización de la mezcla, el disolvente se retira por evaporación. Esto se lleva a cabo por el procedimiento de desecación por aspersion para formar pequeñas partículas uniformes para inyección. El proceso también se puede realizar en un molde para formar un implante. Las matrices polímeras resultantes también se pueden triturar hasta formar un polvo, formulándolo como una suspensión inyectable.

10 Las formas de dosificación sólidas obtenidas de este modo se pueden inyectar por vía subcutánea o intramuscular, o se pueden insertar quirúrgicamente bajo la piel a modo de implante o se pueden administrar por vía oral como parte de un sistema de suministro oral para agentes peptídicos. Las micropartículas sólidas también se pueden preparar como una suspensión o una solución no acuosa que también se puede administrar a un paciente por inhalación para el suministro de medicamentos por vía pulmonar. Las micropartículas también pueden estar suspendidas en aceite y ser administradas al paciente como supositorio rectal o vaginal.

REIVINDICACIONES

1. Una composición polímera inyectable que comprende:

- 5 a) una sal de un agente peptídico, formada con un ácido fuerte seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido crómico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoro-metanosulfónico, ácido tricloroacético, ácido dicloroacético, ácido bromoacético, ácido cloroacético, ácido cianoacético, ácido 2-cloropropanoico, ácido 2-oxobutanoico, ácido 2-clorobutanoico, ácido 4-cianobutanoico, ácido perclórico y ácido fosfórico;
- 10 b) un polímero biodegradable;
- c) un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable, que disuelve el polímero biodegradable y que es miscible o dispersable en fluidos acuosos o corporales; y
- d) opcionalmente, uno o múltiples excipientes farmacéuticamente aceptables,

en la que el agente peptídico tiene un extremo N-terminal que no es una amina primaria, y en la que el agente peptídico comprende al menos un grupo básico.

15 2. La composición polímera inyectable según la reivindicación 1, en la que el agente peptídico se selecciona del grupo que consiste en hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), análogos, agonistas y antagonistas de LHRH.

3. La composición polímera inyectable según la reivindicación 1, en la que el agente peptídico se selecciona del grupo que consiste en leuprorelina, buserelina, gonadorelina, deslorelina, fertirelina, histrelina, lutrelina, goserelina, nafarelina, triptorelina, cetorelix, enfuvirtida, timosina $\alpha 1$ y abarelix.

20 4. La composición polímera inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el agente peptídico tiene una amina primaria N-terminal y/o aminas primarias de cadena lateral que están modificadas covalentemente con residuos hidrófilos.

25 5. La composición polímera inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el agente peptídico tiene una amina primaria N-terminal y/o aminas primarias de cadena lateral que están modificadas covalentemente con residuos lipófilos.

6. La composición polímera inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el polímero biodegradable es el copolímero de poli(lactida-co-glicólido) con una proporción de ácido láctico a ácido glicólico entre 50:50 hasta 100:0, un peso molecular medio en peso de entre 2.000 a 100.000.

30 7. La composición polímera inyectable según la reivindicación 6, en la que los copolímeros de poli(lactida-co-glicólido) contienen un alcohol monofuncional o un residuo de poliol y carece de un extremo terminal de ácido carboxílico.

8. Un método para preparar una composición polímera inyectable para formar un sistema sostenido de liberación controlada para suministrar una cantidad terapéutica de agente peptídico a un sujeto, que comprende las etapas de:

- 35 a) disolver un polímero biodegradable en un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable, que es miscible o dispersable en fluidos acuosos o biológicos;
- b) combinar una sal de un agente peptídico, formada con un ácido fuerte, con la solución polímera de la etapa a), y mezclar para formar una composición inyectable;

40 en donde el ácido fuerte se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido crómico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoro-metanosulfónico, ácido tricloroacético, ácido dicloroacético, ácido bromoacético, ácido cloroacético, ácido cianoacético, ácido 2-cloropropanoico, ácido 2-oxobutanoico, ácido 2-clorobutanoico, ácido 4-cianobutanoico, ácido perclórico y ácido fosfórico, en donde el agente peptídico tiene un extremo N-terminal que no es una amina primaria, y en donde el agente peptídico comprende al menos un grupo básico.

45 9. Uso de (i) una sal de un agente peptídico, formada con un ácido fuerte, (ii) un polímero biodegradable, (iii) un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable para disolver el polímero biodegradable, en donde dicho disolvente es miscible o dispersable en fluidos acuosos o biológicos, y (iv), opcionalmente, uno o múltiples excipientes farmacéuticamente aceptables para fabricar una composición polímera inyectable para la formación *in situ* de un implante;

- 5 en donde el ácido fuerte se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido crómico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoro-metanosulfónico, ácido tricloroacético, ácido dicloroacético, ácido bromoacético, ácido cloroacético, ácido cianoacético, ácido 2-cloropropanoico, ácido 2-oxobutanoico, ácido 2-clorobutanoico, ácido 4-cianobutanoico, ácido perclórico y ácido fosfórico, en donde el agente peptídico tiene un extremo N-terminal que no es una amina primaria, y en donde el agente peptídico comprende al menos un grupo básico.
- 10 10. Un método para producir una composición polímera como sistema de liberación controlada para suministrar una cantidad terapéutica de un agente peptídico a un sujeto, en donde el método comprende:
- a) disolver un polímero biodegradable en un disolvente orgánico;
 - 10 b) disolver o suspender una sal del agente peptídico, formada con un ácido fuerte, en la solución polímera de la etapa a) para formar una formulación uniforme; y
 - c) formar micropartículas o nanopartículas que comprenden el agente peptídico encapsulado con el polímero biodegradable,
- 15 en donde el ácido fuerte se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido crómico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoro-metanosulfónico, ácido tricloroacético, ácido dicloroacético, ácido bromoacético, ácido cloroacético, ácido cianoacético, ácido 2-cloropropanoico, ácido 2-oxobutanoico, ácido 2-clorobutanoico, ácido 4-cianobutanoico, ácido perclórico y ácido fosfórico, en donde el agente peptídico tiene un extremo N-terminal que no es una amina primaria, y en donde el agente peptídico comprende al menos un grupo básico.
- 20 11. Un método para producir una composición polímera como sistema de liberación controlada para suministrar una cantidad terapéutica de un agente peptídico a un sujeto, en donde el método comprende:
- a) disolver un polímero biodegradable en un disolvente orgánico;
 - b) disolver o suspender una sal del agente peptídico, formada con un ácido fuerte, en la solución polímera de la etapa a) para formar una formulación uniforme; y
 - 25 c) formar una matriz polímera sólida que comprende el agente peptídico encapsulado con el polímero biodegradable,
- 30 en donde el ácido fuerte se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido crómico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoro-metanosulfónico, ácido tricloroacético, ácido dicloroacético, ácido bromoacético, ácido cloroacético, ácido cianoacético, ácido 2-cloropropanoico, ácido 2-oxobutanoico, ácido 2-clorobutanoico, ácido 4-cianobutanoico, ácido perclórico y ácido fosfórico, en donde el agente peptídico tiene un extremo N-terminal que no es una amina primaria, y en donde el agente peptídico comprende al menos un grupo básico.

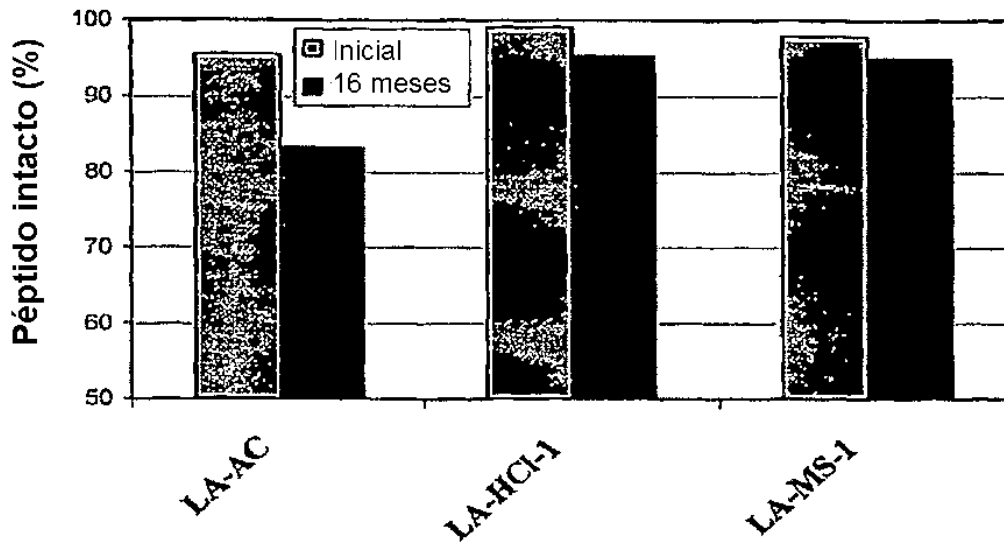


Figura 1. Estabilidad de LA en formulaciones a 4°C después de 16 meses.

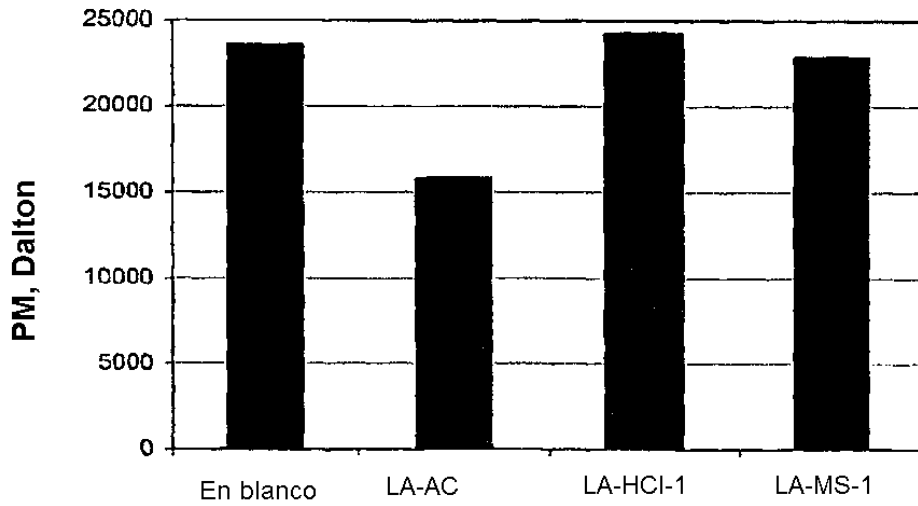


Figura 2. Peso molecular de PLGA en formulaciones a 4°C después de 16 meses.

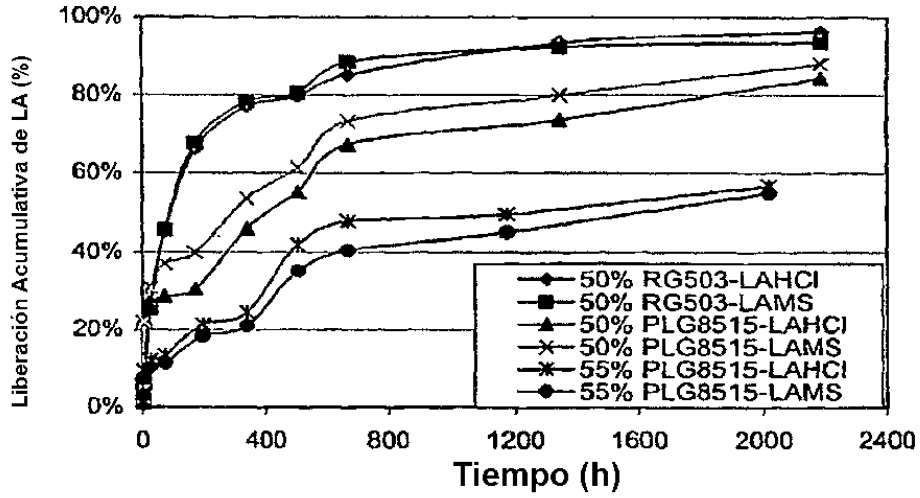


Figura 3. Efecto del tipo y concentración de PLGA sobre la liberación de leuprolide.

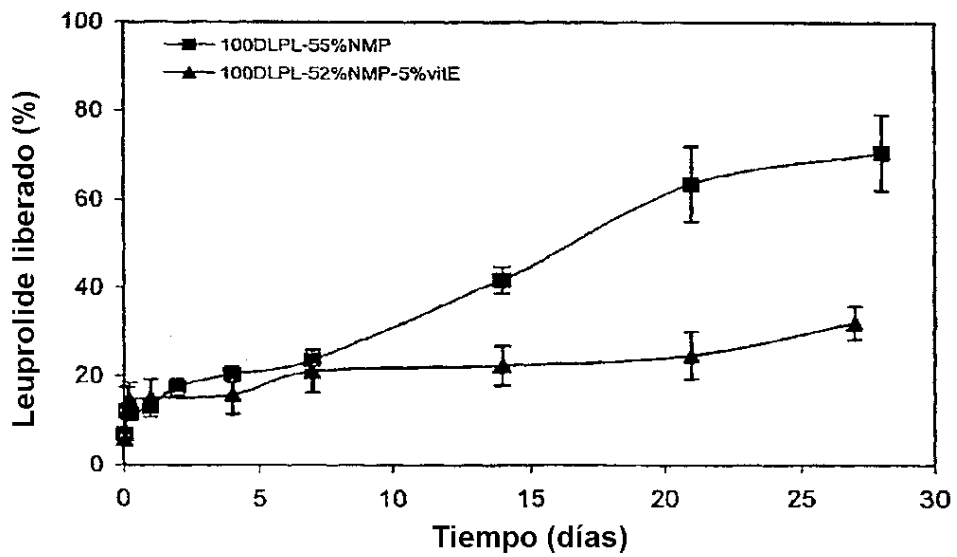


Figura 4. Efecto de la vitamina E sobre la liberación de LA a partir de composiciones inyectables.

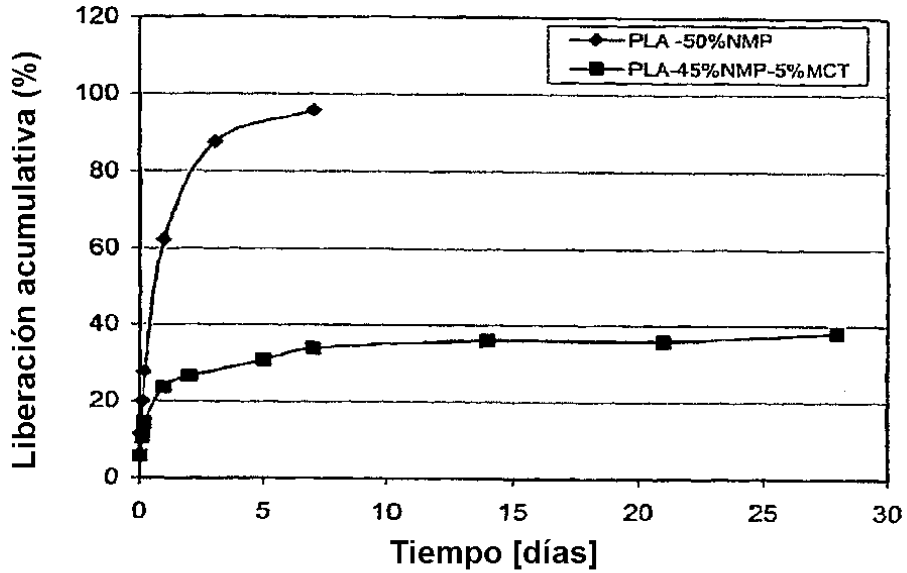


Figura 5. Efecto de Miglyol 812 sobre la liberación de LA a partir de composiciones inyectables.

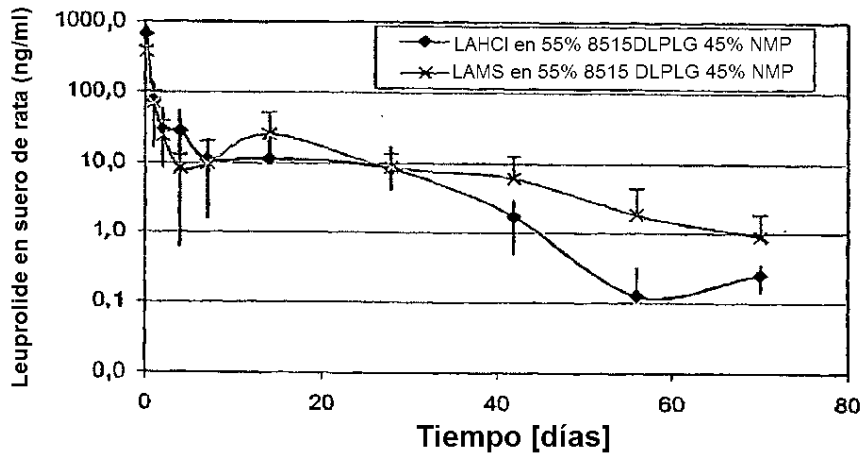


Figura 6. Perfil de liberación de LA desde las composiciones polímeras inyectables tras la administración s.c. en la rata.