

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 010**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2000 E 00989005 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013 EP 1244471**

54 Título: **Composición líquida de colorímetro de bloque biodegradable para sistema de administración fármaco y proceso para la preparación de la misma**

30 Prioridad:

22.12.1999 KR 9960349

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

05.12.2013

73 Titular/es:

**SAMYANG BIOPHARMACEUTICALS
CORPORATION (100.0%)
263, Yeonji-dong, Jongno-gu
Seoul 110-725 , KR**

72 Inventor/es:

**SEO, MIN-HYO y
CHOI, IN-JA**

74 Agente/Representante:

FÀBREGA SABATÉ, Xavier

ES 2 433 010 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición líquida de colorímetro de bloque biodegradable para sistema de administración fármaco y proceso para la preparación de la misma

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una composición polimérica líquida tal como se define en la reivindicación 1 para la formación de un implante que contiene fármaco péptido o proteína en un cuerpo vivo, dicha composición que comprende un derivado de polietilenglicol líquido biocompatible soluble en agua, un copolímero de bloque biodegradable que es insoluble en agua pero soluble en dicho derivado de polietileno líquido biocompatible soluble
10 en agua glicol y un fármaco de péptido o proteína, en el que cuando se inyecta en un cuerpo vivo, la composición forma un implante polimérico que contiene la sustancia fisiológicamente activa que libera gradualmente la sustancia fisiológicamente activa y luego se descompone en materiales inofensivos para el cuerpo humano.

Antecedentes de la invención

15 Polímeros biodegradables biocompatibles han sido ampliamente utilizados en el campo de la medicina como suturas quirúrgicas, membranas de inducción regenerativas de tejido, membranas de protección para el tratamiento de heridas, y los sistemas de administración de fármacos. Entre los polímeros biodegradables, polilactida (PLA), poliglicolida (PGA) y un copolímero (PLGA) de lactida y glicolida han sido objeto de muchos estudios y están
20 disponibles comercialmente, ya que tienen una buena biocompatibilidad y son descomponibles en el cuerpo a materiales inofensivos tales como dióxido de carbono, agua, etcétera.

Un ejemplo de un sistema de administración de fármaco polimérica biodegradable es un sistema en el que un fármaco está contenido en una matriz de polímero biodegradable que tiene la desventaja de tener que ser
25 implantado a través de la cirugía. En la forma de sistemas de administración de fármacos inyectables, microesferas poliméricas y nanoesferas son conocidos en la técnica. Sin embargo, dichos sistemas tienen desventajas en cuanto a que requieren métodos especiales de preparación. Además, ya que los polímeros biodegradables utilizados sólo se pueden disolver en disolventes orgánicos la preparación requiere el uso de disolventes orgánicos nocivos para el cuerpo humano y por lo tanto cualquier disolvente residual que queda después de la preparación de las microesferas
30 debe ser eliminado por completo. Además, algunos medicamentos, tales como polipéptidos y las proteínas pueden perder su actividad fisiológica después de ponerse en contacto con disolventes orgánicos.

La patente US nº 5.384.333 divulga una composición de administración de fármacos inyectable en la que una sustancia farmacológicamente activa está contenida en un copolímero que comprende una parte hidrófila y una
35 parte hidrófoba. La composición está en un estado sólido a temperaturas que varían desde 20°C a 37°C y se encuentra en un estado fluido a temperaturas que van desde 38°C a 52°C. La composición tiene que ser calentado a una temperatura relativamente alta como 38°C a 52°C, inmediatamente antes de su uso y es difícil de distribuir uniformemente el medicamento en la composición polimérica.

40 La patente US nº 5.612.052 divulga una composición de copolímero de bloque que se caracteriza por un poliéster hidrófobo (A) y un óxido de polietileno hidrófilo (B) que se combinan en la forma de un tribloque A-B-A, que se hidrata a continuación poniéndolo en contacto con agua que entonces forma un hidrogel. Sin embargo, el fármaco incorporado en esta composición se libera rápidamente y por lo tanto se requiere un medio especial de la utilización de partículas finas separadas biodegradables que contienen el fármaco, en forma de una suspensión.
45

La patente US nº 5.702.717 divulga un sistema para la entrega de las proteínas que contienen copolímeros de bloque de tipo A-B-A que comprenden poliésteres biodegradables hidrófobos (A) y de óxido de polietileno hidrófilo polimérico (B), que se someten a transición de fase sol-gel en una solución acuosa a temperaturas y concentraciones particulares. Este sistema se aprovecha de una propiedad térmica de los copolímeros de bloques
50 en el que se disuelven en agua a temperaturas por debajo de 20°C y se someten a transición de fase para formar un gel a temperaturas por encima de aproximadamente 30°C. Por lo tanto, este sistema utiliza una composición en la que el fármaco se disuelve junto con los polímeros en una solución acuosa a temperaturas bajas, la solución resultante se inyecta entonces en un cuerpo humano a través de una jeringa. A la temperatura corporal, los polímeros sufren transición de fase para formar un gel y a continuación, los fármacos incorporados en el mismo se libera lentamente. Dado que los polímeros son biodegradables, la preparación de esta composición no requiere el uso de disolventes orgánicos o cualquier métodos especiales y la composición se puede esterilizar simplemente mediante el uso de un filtro de membrana. Sin embargo, este método tiene varios inconvenientes en que, dado que los constituyentes de los copolímeros de bloques son polímeros degradables y se pueden hidrolizar con agua, no pueden ser comercializados en forma de una solución acuosa polimérica. Además, puesto que la composición tiene
55 que ser disuelto en agua antes de su uso que requiere que más de media hora, es difícil para esta composición a ser convertido en un producto comercial. Por otra parte, ya que el agua es el constituyente principal, a pesar de que es adecuado como un sistema de administración para la administración a largo plazo de medicamentos y fármacos de péptido o proteína que son poco solubles en agua, no es una composición adecuada para ser utilizada como un
60

implante biodegradable ya que desde medicamentos mono-moleculares acuosas se liberan rápidamente durante cortos períodos de tiempo.

La patente US nº 5.599.552 divulga una composición en la que un polímero termoplástico biodegradable insoluble en agua se disuelve en un disolvente orgánico miscible en agua, y la composición resultante puede ser implantado en el que a continuación se somete a una transición de fase al entrar en contacto con agua o fluidos corporales. Sin embargo, el inconveniente es que es difícil de usar debido a que un disolvente orgánico mono-molecular se utiliza para disolver el polímero termoplástico biodegradable. La mayoría de los disolventes orgánicos, tales como N-metil-2-pirrolidona, lactato de etilo, dimetilsulfóxido, etcétera, causan efectos secundarios tales como deshidratación de células y necrosis de tejidos, etcétera y también pueden causar dolor severo en los sitios de aplicación.

La patente US nº 5.607.686 divulga una composición polimérica líquida preparada mediante la mezcla de un polímero líquido hidrófilo, en lugar de un disolvente orgánico mono-molecular, con un polímero hidrófobo insoluble en agua.

Cuando se pone en contacto con agua, la composición se somete a una fase de transición y forma un implante y por lo tanto no causa una la reducción rápida del volumen y no tiene efectos secundarios especiales debido a la buena cito-compatibilidad del óxido de polietileno de peso molecular bajo. Sin embargo, los polímeros hidrófobos insolubles en agua utilizados no son biodegradables. Además, la preparación de la composición requiere calentamiento a aproximadamente 80°C con el fin de lograr un mezclado uniforme del polímero hidrófobo insoluble en agua y el polímero líquido hidrófilo. Por lo tanto, este sistema puede ser adecuado para su uso para la prevención de adherencia y la protección de herida sin ningún tipo de sustancia fisiológicamente activa, pero no es adecuado para la administración de sustancias fisiológicamente activas, en particular medicamentos de proteínas de péptidos o proteínas porque medicamentos de péptidos o proteínas pierden sus actividades a altas temperaturas. Además, los medicamentos de proteínas son solubles en agua, por lo tanto, es muy difícil incorporar los uniformemente en la composición. Además, no se divulga en esta patente cómo los fármacos o sustancias fisiológicamente activas se pueden incorporar de manera uniforme en la composición polimérica. En particular, aunque la polilactida, poliglicolida y sus copolímeros se pueden mezclar con polietilenglicol a altas temperaturas de 80°C con el fin de obtener una composición uniforme, la composición se somete a separación de fases cuando se deja por un largo período de tiempo debido a la baja afinidad de la polilactida, la poliglicolida o sus copolímeros con polietilenglicol. Por lo tanto, es muy difícil mantener una composición uniforme.

Etapas de esterilización son necesarias en la preparación de formulaciones de implante. Métodos de esterilización existentes no son adecuados para las formulaciones de implante debido a las propiedades de las composiciones de implante o porque los métodos son antieconómicos o demasiado complicados. Por ejemplo, es casi imposible preparar una solución uniforme mediante la mezcla de un medicamento, un polímero biodegradable insoluble en agua y un polímero hidrófilo. Por lo tanto, la composición no puede ser esterilizada por métodos simples, tales como filtración de membrana, y debe ser esterilizada por exposición a la radiación o métodos de gas EO (óxido de etileno). Sin embargo, la radiación puede causar daños al fármaco y el método gas EO es farmacéuticamente inaceptable como método para esterilizar la formulación de implante. Por otra parte, aunque la formulación se puede preparar en condiciones esterilizadas, tales métodos son muy costosos en la medida en que la viabilidad de la preparación puede ser rebajada. Por lo tanto, se necesita una composición para uso como un implante que se puede preparar por un procedimiento simple, y que libera el fármaco durante un largo período de tiempo, y que se administra mediante una única inyección, y que se puede descomponer en materiales inofensivos para el cuerpo humano.

WO 99/21908 divulga implantes poliméricos biodegradables que pueden proporcionar un medio seguro y eficaz para administrar medicamentos en el tratamiento de diversas enfermedades. Aunque un sistema de administración de fármaco polimérico puede ser implantado como un dispositivo sólido dentro de un sujeto, sino que también es posible administrar tal sistema como un líquido inyectable que se solidifica in vivo.

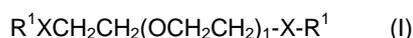
WO 01/12718 A1 divulga una composición capaz de formar una micela en fluidos corporales o en un medio acuoso y que se puede inyectar en el cuerpo sin diluir o como una solución diluida en un medio acuoso y un método para la preparación de la misma. La composición comprende un copolímero de bloque anfifílico que tiene un componente hidrófilo de poli(alquilen glicol) y un componente de polímero biodegradable hidrófobo, contenidos en un medio de poli(etilenglicol).

EP 0 713 708 A1 divulga una composición polimérica para su uso en la medicina incluye un polímero bioabsorbible hidrófobo mezclado con un polímero líquido hidrófilo en el que la composición polimérica se somete a separación de fases macroscópica en contacto con medios acuosos.

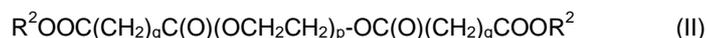
Divulgación de la invención

La presente invención proporciona una composición líquida como se define en la reivindicación 1, formando implante que contiene un fármaco de péptido o proteína en un cuerpo vivo, que libera lentamente la sustancia activa durante un período prolongado, que se administra mediante una única inyección y que puede entonces descomponerse en materiales inofensivos para el cuerpo humano y se excreta. La composición polimérica líquida de la presente

invención comprende un derivado de polietilenglicol líquido biocompatible soluble en agua, que tiene la siguiente fórmula (I):



en la que R^1 es $CO(CH_2)_mCH_3$, en la que m es un número entero de 0 a 17; X es O, NH o S, y 1 es un número entero de 1 a 100, o que tiene la siguiente fórmula (II):



en la que R^2 es $(CH_2)_xCH_3$, x es un número entero de 0 a 17, H, Na, Ca, Mg o Zn; p es un número entero de 1 a 100; y q es un número entero de 0 a 6, y un copolímero de bloque biodegradable tiene un peso molecular medio en el intervalo de 1.000 a 10.000 Daltons, que es insoluble en agua pero soluble en el derivado de polietilenglicol líquido biocompatible soluble en agua, y un fármaco de péptido o proteína.

La presente invención está dirigida a una composición polimérica líquida que contiene un derivado de polietilenglicol líquido biocompatible soluble en agua, un copolímero de bloque biodegradable que es insoluble en agua pero que se puede disolver en el derivado de polietilenglicol líquido biocompatible soluble en agua, y un fármaco de péptido o proteína. La composición líquida de la presente invención forma un implante polimérico, que contiene un fármaco de péptido o proteína, que, cuando se inyecta en un cuerpo vivo, a continuación, libera lentamente el principio activo durante un período prolongado de tiempo y luego se descompone en materiales inofensivos para el cuerpo humano y se excreta.

El copolímero de bloque biodegradable es un polímero que no es soluble en una solución acuosa, pero es soluble en un glicol de polietileno de peso molecular bajo o derivado del mismo. El copolímero de bloque biodegradable se puede hidrolizar con agua en materiales inofensivos para el cuerpo humano, y sirve como un depósito de fármaco cuando se administra. Este copolímero es preferiblemente un copolímero de bloque formado por unión de éster de un bloque de poliéster hidrófobo (A) y un bloque de polietilenglicol (B). El copolímero de bloque biodegradable es un copolímero de di- o tri-bloque que comprende un componente de bloque A de polímero hidrófobo biodegradable y un componente de bloque B de polímero hidrófilo. El tipo de enlace de bloques del copolímero puede ser A-B-A, B-A-B, A-B o $(A-B)_n$ donde n es un número entero de aproximadamente 2 a 20. Se prefiere el bloque del tipo A-B-A. El peso molecular del copolímero de bloque biodegradable es dentro de la gama de 1.000 a 10.000 Daltons.

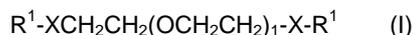
El bloque (A) de poliéster hidrófobo puede ser un miembro seleccionado del grupo que consiste en L-polilactida (L-PLA), D,L-polilactida (D,L-PLA), un copolímero de L- o D,L-lactida con glicolida (PLLGA o PDLLGA), poliglicolida (PGA), policaprolactona (PCL), un copolímero de ácido láctico con caprolactona (PLCL), polihidroxi ácido butírico (PHB), un copolímero de 1,4-dioxano-2-ona con lactida (PLDO), y poli(p-dioxanona) (PDO). Preferiblemente, el bloque (A) de poliéster hidrófobo es un miembro seleccionado del grupo que consiste en ácido L-láctico (L-PLA), ácido D,L-poliláctico (D,L-PLA), un copolímero de L- o D, ácido L-láctico con ácido glicólico, y un copolímero de 1,4-dioxano-2-ona con lactida. El peso molecular del bloque (A) de poliéster hidrófobo es preferiblemente dentro del rango de 500 a 25.000 daltons, más preferiblemente dentro del rango de 500 a 15.000 daltons y lo más preferiblemente dentro del rango de 1.000 a 5.000 Daltons.

El bloque B de polímero hidrófilo del copolímero biodegradable es preferiblemente un miembro seleccionado del grupo que consiste en polietilenglicol (PEG), un copolímero de etilenglicol y propilenglicol y derivados de los mismos. Más preferiblemente, el bloque B de polímero hidrófilo es un derivado de polietilenglicol. El peso molecular del bloque B de polímero hidrófilo es preferiblemente dentro del rango de 100 a 10.000 Daltons, y más preferiblemente dentro del rango de 500 a 5000 Daltons.

En el copolímero de bloques biodegradables, el contenido del bloque B de polímero hidrófilo es preferiblemente dentro del rango del 20 al 80% en peso, y más preferiblemente dentro del rango del 40 al 70% en peso. En la composición polimérica líquida de la presente invención, el contenido del copolímero de bloque biodegradable es preferiblemente dentro del rango del 5 al 80% en peso, y más preferiblemente dentro del rango del 20 al 60% en peso y lo más preferiblemente dentro del rango del 20 al 50% en peso.

El derivado de polietilenglicol líquido utilizado en la presente invención sirve como un componente principal, que se disuelve o se mezcla de manera uniforme con el copolímero de bloque biodegradable y así reduce la viscosidad de la composición polimérica total y aumenta la fluidez de la composición. Por lo tanto, la composición polimérica puede ser fácilmente inyectado por medio de una jeringa de calibre 18 a 23. El derivado de polietilenglicol líquido puede disolverse cuando está en contacto con agua o fluidos del cuerpo que permiten el copolímero de bloque biodegradable, que contiene la sustancia fisiológicamente activa, a solidificarse como un implante. Por lo tanto, el derivado de polietilenglicol líquido de la presente invención debe ser un material que no causan ni descomposición o cambios en las propiedades del copolímero de bloque biodegradable, y, además, no causa la pérdida de la actividad de la sustancia fisiológicamente activa. El derivado de polietilenglicol líquido está en la forma de un polímero que es

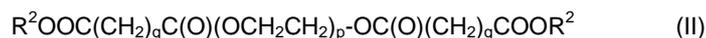
un líquido a temperatura ambiente. Derivados de polietilenglicol adecuados para la presente invención tienen la siguiente fórmula (I):



en la que R^1 es $CO(CH_2)_mCH_3$, en la que m es un número entero de 0 a 17,
 X es O, NH o S; y
 l es un número entero de 1 a 100.

Preferiblemente, los grupos hidroxilo de los dos extremos del polietilenglicol líquido están protegidos para evitar que se descompongan los enlaces éster del ácido poliláctico o ácido poliglicólico del bloque A hidrófobo del copolímero de bloques biodegradables. Los grupos hidroxilo del glicol de polietileno pueden ser protegidos por esterificación con un grupo acilo. Preferiblemente, los grupos hidroxilo están protegidos por esterificación de modo que puedan ser hidrolizados con agua en materiales inofensivos para el cuerpo humano. La esterificación también aumenta la afinidad del derivado de polietilenglicol líquido para el copolímero de bloque biodegradable y reduce al mínimo la separación de fases en la composición polimérica líquida. Por lo tanto, se prefiere particularmente usar un derivado de polietileno glicol en el que se introducen grupos éster con el fin de aumentar la compatibilidad con el copolímero de bloque biodegradable.

Preferiblemente, el derivado de polietilenglicol líquido tiene una afinidad por el copolímero de bloque biodegradable y no causa separación de fases o induce la descomposición de los grupos éster del polímero de bloque A hidrófobo. Ejemplos de derivados de polietilenglicol líquidos incluyen aquellos que tienen grupos hidroxilo en ambos extremos que están protegidos con grupos éster, y que están esterificados con más ácido dicarboxílico para aumentar el contenido de grupos éster, como en la siguiente fórmula (II):



en la que R^2 es $(CH_2)_xCH_3$, en la que x es un número entero de 0 a 17, H, Na, Ca, Mg o Zn;
 p es un número entero de 1 a 100; y
 q es un número entero de 0 a 6.

Los polímeros de fórmula (II) anterior se puede conseguir mediante la reacción de polietilenglicol con un anhídrido de ácido dicarboxílico tal como ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, etcétera, para obtener dicarboxi polietilenglicol que se trata con cloruro de tionilo para cambiar los grupos carboxi en cloruro de acilo y después se tratan con un alcohol para obtener un éster.

Preferiblemente, el peso molecular del derivado de polietilenglicol está dentro del rango de 100 a 15.000 daltons, más preferiblemente dentro del rango de 200 a 1000 Daltons. En la composición polimérica líquida de la presente invención, el contenido del derivado de polietilenglicol líquido está preferiblemente dentro del rango del 10 al 95% en peso, y más preferiblemente dentro del rango del 30 al 70% en peso.

La presente invención es útil para la administración de fármacos de péptido y proteína, que requieren la administración diaria durante un largo periodo de tiempo, tienen un alto peso molecular y son difíciles de absorber a través del tracto gastrointestinal o la piel. Ejemplos de tales fármacos incluyen la hormona de crecimiento humana (hGH), hormona de crecimiento porcina (pGH), factor de crecimiento de leucocitos (G-CSF), factor de crecimiento de eritrocitos (EPO), factor de crecimiento de macrófagos (M-CSF), factor de necrosis tumoral (TNF), factor de crecimiento epitelial (EGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), interferón- α , p , γ (IFN- α , β , γ), interleucina-2 (IL-2), calcitonina, factor de crecimiento nervioso (NGF), factores de liberación de hormonas de crecimiento, angiotensina, hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), agonista LHRH, insulina, hormona liberadora de tirotrópina (TRH), angioestatina, endostatina, somatostatina, glucagón, endorfina, bacitracina, mergain, colistina, anticuerpos o vacunas monoclonales, factor de crecimiento del hueso (BMP), etcétera.

El contenido de dicho fármaco de péptido o proteína en la composición polimérica líquida de la presente invención es preferiblemente dentro del rango del 1 al 40% en peso, y más preferiblemente dentro del rango del 1 al 30% en peso y lo más preferiblemente dentro del rango del 2 al 25% en peso.

La composición polimérica líquida de la presente invención puede contener además un aditivo farmacéuticamente aceptable con el fin de mejorar la estabilidad del fármaco en la composición polimérica, y para controlar la concentración de iones de hidrógeno en la composición o para controlar la velocidad de liberación del fármaco y la velocidad de descomposición del polímero. Dicho aditivo se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en tensioactivos, sales inorgánicas, azúcares, polímeros naturales y mezclas de los mismos. Cualquiera de tensioactivos iónicos o no iónicos se pueden utilizar en la composición de la presente invención, sin embargo, se prefieren los tensioactivos no iónicos. Tensioactivos iónicos típicos incluyen dodecil-sulfato de sodio y tensioactivos no iónicos típicos incluyen polisorbato, polivinilpirrolidona, poloxámeros, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, polioxietileno alquil éter y mezclas de los mismos. Los azúcares que pueden ser utilizados como aditivos en la presente invención incluyen manitol, sorbitol, glucosa, xilitol, trehalosa, sorbosa, sacarosa, galactosa, dextrano,

dextrosa, fructosa, lactosa y mezclas de los mismos. Ejemplos de sales inorgánicas que pueden ser utilizados como aditivos en la presente composición incluyen cloruro de sodio, cloruro de calcio, cloruro de zinc, cloruro de magnesio, carbonato de calcio, carbonato de zinc, acetato de zinc, lactato de zinc, hidróxido de magnesio, cloruro de aluminio, hidróxido de aluminio, óxido de zinc y mezclas de los mismos. Los ejemplos de polímero natural que se pueden usar como aditivos en la presente composición incluyen ciclodextrina, gelatina, albúmina, ácido hialurónico, quitosano, carboximetilcelulosa de sodio y mezclas de los mismos. El contenido de aditivos en la composición polimérica líquida de la presente invención está preferiblemente dentro del rango del 0,01 al 10% en peso, y más preferiblemente dentro del rango del 2 al 8% en peso.

La presente invención también proporciona una formulación para un implante que comprende la composición polimérica líquida como se mencionó anteriormente. La presente invención incluye un implante formado a partir de la composición polimérica líquida anterior.

La composición polimérica líquida según la presente invención se puede preparar por un procedimiento que comprende las etapas de mezclar y disolver un derivado de polietilenglicol líquido biocompatible soluble en agua de la fórmula (I) o (II) un copolímero de bloque biodegradable que es insoluble en agua pero soluble en dicho derivado de polietilenglicol líquido biocompatible soluble en agua, y un fármaco de péptido o proteína, en un disolvente orgánico o una mezcla de disolvente orgánico y agua para obtener una solución polimérica en la que la relación entre el disolvente orgánico y el agua está dentro del rango de 0,2/0,8 a 0,8/0,2; esterilizar la solución polimérica por filtración a través de una membrana y eliminar el disolvente orgánico por liofilización o evaporación de la solución polimérica filtrada a presión reducida.

Alternativamente, la composición polimérica líquida de la presente invención se puede preparar mediante un procedimiento que comprende las etapas de preparar una solución de uno o más miembro seleccionado entre el grupo que consiste en un derivado de polietilenglicol líquido biocompatible soluble en agua, un copolímero de bloque biodegradable que es insoluble en agua pero soluble en dicho derivado de polietilenglicol líquido biocompatible soluble en agua de fórmula (I) o (II) y un fármaco de péptido o proteína, en un disolvente orgánico o una mezcla de un disolvente orgánico y agua para obtener una solución en la que la relación entre el disolvente orgánico y el agua está dentro del rango de 0,2/0,8 a 0,8/0,2; esterilizar la solución respectiva por filtración a través de una membrana; mezclar la solución filtrada y eliminar el disolvente orgánico por evaporación o liofilización de la solución mezclada a presión reducida.

Específicamente, la composición polimérica líquida de la presente invención puede prepararse de acuerdo con la siguiente manera. En primer lugar, el copolímero de bloque biodegradable, el derivado de polietilenglicol líquido de fórmula (I) o (II), el fármaco de péptido o proteína y, opcionalmente, los aditivos se disuelven conjuntamente en un disolvente orgánico o mezcla de un disolvente orgánico y agua para preparar el polímero solución. Ejemplos de disolventes orgánicos adecuados para la preparación de la solución de polímero incluyen acetonitrilo, acetona, ácido acético, dimetil acetamida, etanol, isopropanol, dioxano, etcétera. Preferiblemente, el disolvente orgánico se utiliza en combinación con agua con una relación de mezcla de disolvente a agua dentro del rango de alrededor de 0,2/0,8 a 0,8/0,2.

En segundo lugar, la solución de polímero resultante se esteriliza por filtración a través de un filtro de membrana que tiene un tamaño de poro de 0,8 a 0,22 micras. El disolvente orgánico y agua se eliminan a continuación mediante liofilización o evaporación, bajo presión reducida, en la preparación de la composición polimérica líquida. Cuando la solución de polímero que contiene la sustancia fisiológicamente activa se prepara haciendo la solución de polímero a partir de un disolvente orgánico y agua, la solución resultante puede ser congelada y después se liofilizó. La liofilizada se lleva a cabo mediante la eliminación de exceso de disolvente de la solución a una temperatura por debajo de 30°C, bajo una presión reducida por debajo de aproximadamente 0,1 torr. La composición polimérica líquida se seca a continuación al vacío a presión reducida hasta que el contenido de agua está por debajo del 1%, y preferiblemente por debajo del 0,5%. Durante el secado al vacío, se prefiere que la composición líquida se agite con un mezclador de manera que la sustancia fisiológicamente activa se puede distribuir de manera uniforme. Si el disolvente orgánico se utiliza sin agua, la composición líquida se evapora preferiblemente lentamente bajo presión reducida y sin liofilización.

La composición de la presente invención también se puede preparar mediante la disolución en el disolvente orgánico, uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en el copolímero de bloque biodegradable, el derivado de polietilenglicol líquido de fórmula (I) o (II), el fármaco de proteína péptido y aditivos, para preparar la solución respectiva, que es filtrado a continuación individualmente a través de un filtro de membrana y luego se mezcla para obtener la composición líquida de la presente invención.

La composición polimérica líquida que contiene el fármaco de péptido o proteína, de acuerdo con la presente invención, se puede echar en una jeringa desechable en la cantidad requerida para una sola dosis. La jeringa se sella a continuación, con el fin de preparar la composición polimérica líquida lista a usar que contiene el fármaco para implantar

Dado que, de acuerdo con la presente invención, el disolvente orgánico se elimina por evaporación, la composición

polimérica líquida de la presente invención elimina la posibilidad de histotoxicidad tales como la deshidratación del tejido, necrosis y dolor que es causado por el disolvente orgánico cuando la composición se inyecta en los tejidos. Además, puesto que ningún agua está contenida en la composición líquida de la presente invención, la hidrólisis del polímero biodegradable se puede prevenir. Además, dado que el copolímero de bloque biodegradable se disuelve en glicol de polietileno de bajo peso molecular, la composición se puede esterilizar por filtración de membrana. La composición de la presente invención forma un implante cuando se inyecta. Desde el implante el fármaco puede ser liberado lentamente. El implante se descompone a continuación en materiales inofensivos para el cuerpo humano y se excreta a continuación, después de que se completó la liberación del fármaco.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el resultado de ensayos de liberación de fármaco *in vitro* para las composiciones poliméricas líquidas de la presente invención. La Figura 2 muestra el resultado de las pruebas de estabilidad para la composición polimérica líquida de la presente invención.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se ilustrará más específicamente por las siguientes preparaciones y ejemplos. Mientras que las siguientes preparaciones y ejemplos se proporcionan para el propósito de ilustrar la presente invención, ellos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la presente invención.

EJEMPLOS

Preparación 1: Síntesis de copolímeros de bloque biodegradable

(1) Copolímeros de bloque (PLA-PEG-PLA) de polilactida (PLA) y polietilenglicol (PEG), o copolímeros de bloque (PLGA-PEG-PLGA) de copolímero (PLGA) de lactida y glicolida y polietileno glicol (PEG).

Lactida (14,19 g), glicólido (3,81 g), polietilenglicol (peso molecular (MW) 1000, 7,5 g) y octoato de estaño (0,18 g), como el catalizador, se añadieron a un matraz de dos bocas, de fondo redondo, que luego se expuso a presión reducida y se llenó con gas nitrógeno. Mientras se calienta a 120°C a 145°C con agitación, la mezcla se hizo reaccionar durante 12 horas y después se disolvió con cloroformo. Con el fin de precipitar el polímero, se añadió entonces la solución resultante a éter seco. El polímero resultante se separó, se disolvió en cloroformo y después se purificó por precipitación con éter. El polímero precipitado se separó y después se secó a vacío para obtener los copolímeros de bloque como se muestra en la siguiente Tabla 1.

Otros copolímeros de bloques que se muestran en la siguiente Tabla 1 también se pueden preparar de acuerdo con el mismo procedimiento descrito anteriormente.

[Tabla 1]

Copolímero de bloque	Relación LA / GA	PEG MW (Daltons)	PEG (%)	MW (Daltons) A --- BA	Rendimiento (%)
PLA-PEG-1	100/0	1000	31	1090 --- 1000 --- 1090	95
PLGA-PEG-2	74/26	1000	28.8	1234 --- 1000 --- 1234	95
PLGA-PEG-3	73/27	1000	46.3	580 --- 1000 --- 580	93
PLGA-PEG-4	71/29	1000	50	500 --- 1000 --- 500	94
PLGA-PEG-5	82/18	1000	36	890 --- 1000 --- 890	98
PLA-PEG-6	100/0	3400	40	2500 --- 3400 --- 2500	96
PLGA-PEG-7	70/30	8000	42	5500 --- 8000 --- 5500	94

Nota)

LA = lactida, GA = glicolida

A: polímero hidrófobo (polilactida o copolímero de lactida y glicolida)

B: polímero hidrófilo (polietilenglicol)

(2) Un copolímero de bloque (PLDO-PEG-PLDO) hecho de un copolímero de (PLDO) de lactida y 1,4-dioxano-2-ona, y el polietilenglicol (PEG)

Lactida (10,54 g), 1,4-dioxano-2-ona (7,46 g), polietilenglicol (MW 1000, 7,5 g) y octoato de estaño (0,18 g), como el catalizador, se añadieron a un matraz de dos bocas, de fondo redondo, que entonces se expone a presión reducida y se llenó con gas nitrógeno. Mientras se calienta a 80°C a 120°C con agitación, la mezcla se hizo reaccionar durante 48 horas y después se disolvió con cloroformo. Con el fin de precipitar el polímero, se añadió la solución

resultante a éter seco. El polímero precipitado se separó, se disolvió en cloroformo y después se purificó por precipitación con éter. El polímero precipitado se separó y después se secó a vacío para obtener el copolímero de bloques como se muestra en la siguiente Tabla 2. Otros copolímeros de bloques que se muestran en la Tabla 2 pueden ser también preparados de acuerdo con el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente.

5

[Tabla 21]

Copolímero de bloque	LA / DO relación	PEG MW (Daltons)	PEG (%)	MW (Daltons) A --- B-A	Rendimiento (%)
PLDO-PEG-1	75/25	1000	26,9	1360 ---- 1000 ---- 1360	93
PLDO-PEG-2	50/50	1000	31,8	1070 --- 1000 ---- 1070	90
PLDO-PEG-3	20/80	1000	37,6	830 --- 1000 --- 830	89
PLDO-PEG-4	80/20	3400	29,9	3980 --- 3400 --- 3980	95
PLDO-PEG-5	70/30	3400	35,8	3050 --- 3400 --- 3050	93
PLDO-PEG-6	50/50	3400	51,8	1580 --- 3400 --- 1580	96
PLDO-PEG-7	30/70	8000	40,8	5800 --- 8000 --- 5800	98

Nota)
 LA = lactida, DO = 1,4-dioxano-2-ona
 A: polímero hidrófobo (copolímero de lactida y 1,4-dioxano-2-ona)
 B: polímero hidrófilo (polietilenglicol)

Preparación 2: Síntesis de derivados de polietilenglicol líquidos

10 (1) Síntesis de polietilenglicol diacetil

15 Polietilenglicol (MW 300, 30 g, 0,1 moles) y anhídrido acético (24 g, 0,23 moles) y cloruro de cinc anhidro (0,5 g) se añadieron a un matraz de fondo redondo. Después de que se calentó a reflujo durante 12 horas, la mezcla se disolvió en diclorometano. Se añadió entonces la mezcla de reacción a éter seco para producir la precipitación del producto oleoso, que después se separó y se purificó con éter seco y después se secó a vacío (Rendimiento: 100%; espectro IR: 2980 (C-H), 1725 (C=O), 1150 (C-O) cm^{-1}).

(2) Síntesis de polietilenglicol disuccinilo

20 Polietilenglicol (MW 300, 30 g, 0,1 moles) y anhídrido succínico (22 g, 0,22 moles) se disolvieron en acetona seca y luego se calentó a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se destiló a presión reducida para eliminar la acetona. Éter seco se añadió para precipitar el producto sintetizado que después se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con agua destilada para obtener el producto final. Después, el producto resultante se liofilizó (rendimiento: 99%; espectro IR: 3500 (COO-H), 1725, 1670 (C=O) cm^{-1}).

25

(3) Síntesis de polietilenglicol bis-etilsuccinilo

30 Polietilenglicol disuccinilo (25 g, aproximadamente 50 mmol) como se ha preparado en el anterior (2) se disolvió en benceno, y luego se añadió cloruro de tionilo (14 g, 117 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas y después se destiló a vacío para eliminar el benceno. El producto de reacción resultante se enfrió a 0°C y después se añadió exceso de etanol (10 ml). Cuando el calor de reacción ya no estaba siendo generado, se añadió un condensador para el recipiente de reacción y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 30 minutos. El exceso de etanol se eliminó y el producto resultante se purificó con éter seco obtener el derivado de PEG (PEG-SE) como se muestra en la siguiente Tabla 3 (Rendimiento: 98%; espectro IR: 2990 (C-H), 1720 (C=O), 1200 (CO), 1120 (CO) cm^{-1}). Otros derivados de polietilenglicol líquidos que tienen las composiciones como se muestra en la siguiente Tabla 3 se sintetizaron de acuerdo con los mismos procedimientos como se describe en (2) y (3) anterior.

35

[Tabla 3]

Derivados de PEG	PEG MW	Grupo protector de hidroxil	Grupo éster
PEG-SM	300	Ácido succínico	Metilo
PEG-SE	300	Ácido succínico	Étilo
PEG-OE	300	Ácido oxálico	Étilo
PEG-AE	600	Ácido adípico	Étilo
PEG-GE	600	Ácido glutárico	Étilo

40 Preparación de la composición polimérica líquida inyectable que contiene fármacos

Ejemplo Comparativo 1

5 Se disolvieron 100 mg de hormona de crecimiento humana, 400 mg del copolímero de bloque biodegradables (PLA-PEG-1) sintetizado anteriormente, 450 mg de polietilenglicol líquido (MW 300) y 50 mg de gelatina en solución de ácido acético acuoso al 60% obteniendo una solución de polímero. A continuación, la solución de polímero se esterilizó por filtración a través de un filtro de membrana que tiene un tamaño de poro de 0,22 µm. El disolvente orgánico y el agua se eliminaron entonces a partir de la solución de polímero por liofilización dejando una composición polimérica líquida que contiene el fármaco. La composición polimérica líquida que contiene el fármaco
10 obtenida se introdujo en una jeringuilla desechable esterilizado en la cantidad de una dosis única, que luego fue sellado.

Ejemplo Comparativo 2

15 Se disolvieron 70 mg de hormona de crecimiento humana, 300 mg del copolímero de bloque biodegradables (PLDO-PEG-2) sintetizado anteriormente, 580 mg de polietilenglicol dimetoxi (MW 300), 20 mg de acetato de zinc y 30 mg de polisorbato-20 en una solución de ácido acético acuoso al 70%, y la composición polimérica líquida que contiene el fármaco luego se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3

20 Se disolvieron 100 mg de hormona de crecimiento porcino, 320 mg del copolímero de bloque biodegradables (PLGA-PEG-2) sintetizado anteriormente, 550 mg de polietilenglicol diacetilo (DA-PEG, MW 300), 20 mg de acetato de zinc y 10 mg de polisorbato-20 en solución de ácido acético acuoso al 40% y luego la composición polimérica líquida, que contiene el fármaco se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1.

Ejemplo Comparativo 4

30 Se disolvieron 50 mg de ofloxacina, 200 mg del copolímero de bloque biodegradables (PLA-PEG-1) sintetizado anteriormente, 700 mg de derivado sintetizado de polietilenglicol (PEG-SM, MW 300) y 50 mg de sacarosa en una solución de etanol acuosa al 70% y la composición polimérica líquida que contiene el fármaco luego se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1.

Ejemplo comparativo 5

35 Se disolvieron 200 mg de clorhidrato de minociclina, 400 mg del copolímero de bloque biodegradables (PLGA-PEG-5) sintetizado anteriormente y 400 mg de derivado sintetizado de polietilenglicol (PEG-SE, MW 600) en una solución de acetonitrilo acuosa al 40% y la composición polimérica líquida que contiene el fármaco a continuación se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1.

Ejemplo Comparativo 6

45 Se disolvieron 50 mg de cisplatino, 300 mg del copolímero de bloque biodegradables (PLGA-PEG-7) sintetizado anteriormente, 550 mg de derivado sintetizado de polietilenglicol (PEG-GE, MW 300), 50 mg de polisorbato-80 y 50 mg de dextrano en una solución de acetona acuosa al 60%, y la composición polimérica líquida que contiene el fármaco a continuación se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1.

Ejemplo Comparativo 7

50 Se disolvieron 60 mg de paclitaxel, 300 mg de copolímero de bloque biodegradables (PLA-PEG-1) sintetizado anteriormente, 600 mg de polietilenglicol (MW 300), 20 mg de poloxámero-188 y 20 mg de xilitol en una solución de etanol acuosa al 70% y la composición polimérica líquida que contiene el fármaco luego se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1.

Ejemplo Comparativo 8

55 Se disolvieron 150 mg de piroxicam, 400 mg de copolímero de bloque biodegradables (PLDO-PEG-2) sintetizado anteriormente, 420 mg de polietilenglicol diacetilo (DA-PEG, MW 600) y 30 mg de gelatina en una solución de ácido acético acuosa al 50% y la composición polimérica líquida que contiene el fármaco luego se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1.

Ejemplo Comparativo 9

65 Se disolvieron 150 mg de diclofenaco sódico, 300 mg del copolímero de bloque biodegradables (PLGA-PEG-5) sintetizado anteriormente, 500 mg de polietilenglicol (MW 600), y 50 mg de hidróxido de aluminio en una solución

acuosa de etanol al 50%, y la composición polimérica se preparó a continuación según el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1.

5 Las composiciones poliméricas líquidas que contiene un fármaco preparadas anteriormente se muestran en la siguiente Tabla 4.

[Tabla 4]

Composición	Sustancia fisiológicamente activa	Copolímero de bloque biodegradable	Derivado de polietilenglicol líquido	Aditivo
Ejemplo comparativo 1	Hormona de crecimiento humano (hGH) 10%	PLA-PEG-1 40%	PEG (PM 300) 45%	Gelatina (5%)
Ejemplo comparativo 2	Hormona de crecimiento humano (hGH) 7%	PLDO-PEG-2 30%	Dimetoxi PEG (PM 300) 58%	Acetato de zinc (2%) Polisorbato 20 (3%)
Ejemplo 3	Hormona de crecimiento porcina (pGH) 10%	PLGA-PEG-2 32%	DA-PEG (PM 300) 55%	Cloruro de zinc (2%) Polisorbato 20 (1%)
Ejemplo comparativo 4	Ofloxacin 5%	PLA-PEG-1 20%	PEG-SM (MW 300) 70%	Sacarosa (5%)
Ejemplo comparativo 5	Clorhidrato de minociclina 20%	PLGA-PEG-5 40%	PEG-SE (600 MW), 40%	-
Ejemplo comparativo 6	Cisplatino 5%	PLGA-PEG-7 30%	PEG-GE (MW 300) 55%	Polisorbato 80 (5%) dextrano (5%)
Ejemplo comparativo 7	Paclitaxel 6%	PLA-PEG-1 30%	PEG (PM 300) 60%	Poloxámero 188 (2%) xilitol (2%)
Ejemplo comparativo 8	Piroxicam 15%	PLDO-PEG-2 40%	DA-PEG (PM 600) 42%	Gelatina (3%)
Ejemplo comparativo 9	Diclofenaco de sodio 15%	PLGA-PEG-5 30%	PEG (PM 600) 50%	Hidróxido de aluminio (5%)

10 Prueba 1: Ensayo de liberación del fármaco *in vitro*

10 Para preparar la respectiva masa de polímero que contiene el fármaco, 0,5 ml de cada una de las composiciones poliméricas líquidas que contienen fármacos tal como se preparó en los Ejemplos 1 a 4 se inyectó en 10 ml de solución tampón de fosfato, pH 7,4, que después se dejó en reposo en un baño de agua a 37°C y se agitó a una velocidad de aproximadamente 50 rpm. Se midió la concentración de fármaco liberado después de 1, 3, 12 y 24 horas, respectivamente. Después de 24 horas, el medio de liberación fue reemplazado por completo y luego se midió la cantidad de fármaco liberado a intervalos de 24 horas. La Figura 1 muestra el resultado del ensayo de liberación del fármaco *in vitro* para las composiciones poliméricas líquidas de la presente invención. Los resultados muestran que el fármaco contenido en la masa de polímero de la presente invención se libera a una velocidad relativamente constante durante un largo período de tiempo. Por ejemplo, se tarda entre 9 (Ejemplo 1) a 23 (Ejemplos 2 a 4) días para el fármaco a ser completamente liberado de la masa de polímero. Por lo tanto, el medicamento líquido que contiene la composición polimérica de la presente invención es capaz de formar una masa polimérica cuando entra en contacto con un medio acuoso y es útil para la liberación sostenida del fármaco.

25 Prueba 2: Ensayo de estabilidad de la composición polimérica líquida

25 El siguiente ensayo se llevó a cabo con el fin de identificar si la composición polimérica líquida de la presente invención se puede mantener en un estado estable durante un largo período sin causar separación de fases.

30 (1) Preparación de la composición polimérica líquida

30 Las composiciones poliméricas líquidas preparadas en la siguiente Tabla 5, como Ejemplos 10 a 13, se calentaron a 80°C durante una hora para preparar las soluciones uniformes.

35 (2) Preparación de la composición polimérica líquida comparativa

35 Para preparar las soluciones uniformes, las composiciones poliméricas líquidas, como se muestra en la siguiente Tabla 5, como ejemplos comparativos 1 a 3, se calentaron a 80°C durante cinco días según el método de la patente US nº 5.607.686.

40

[Tabla 5]

	Composiciones	
Ejemplo comparativo 10	PLA-PEG-PLA (1090-1000-1090)	1 g
	Polietilenglicol de dimetilo (350 MW)	5 g
Ejemplo 11	PLA-PEG-PLA (2500-3400-2500)	1 g
	Polietilenglicol de bis-etilsuccinilo (MW 600)	5 g
Ejemplo comparativo 12	PLDO-PEG-PLDO (1360-1000-1360, LA / DO = 75/25)	1 g
	Polietilenglicol (PM 600)	5 g
Ejemplo Comparativo 1	PLA (MW 6400)	1 g
	Polietilenglicol de dimetilo (350 MW)	5 g
Ejemplo Comparativo 2	PLGA (LA / GA = 70/30, 3.600 MW)	1 g
	Polietilenglicol diacetilo (MW 400)	5 g
Ejemplo Comparativo 3	PLA (MW 2500)	1 g
	Polietilenglicol de dimetilo (350 MW)	5 g

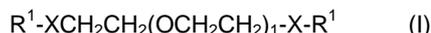
(3) Determinación de la estabilidad

- 5 Cada una de las composiciones poliméricas líquidas como se prepararon anteriormente se añadieron a un recipiente de vidrio cilíndrico que tiene un diámetro de 1 cm y una altura de 5 cm a una altura de 4 cm y luego se dejó en reposo a 25°C y luego 4°C. En tiempos indicados, se recogieron 0,2 ml de cada uno de tanto la solución sobrenadante y parte inferior y después se disolvió en 2 ml de agua destilada y se analizó el contenido del polímero hidrofóbico depositado. La estabilidad de la composición se determina a partir de la tasa de contenido de polímero en la solución de la parte inferior y el sobrenadante. Específicamente, cuando la tasa del contenido de polímero en la solución de la parte inferior / el contenido de polímero en el sobrenadante fue de 1,0, la composición se determinó que era estable, mientras que a una tasa por debajo de 1,0, se determinó que se había producido la separación de fases. El mismo resultado se muestra en la Figura 2.
- 10
- 15 A partir de la Figura 2, se puede observar que las composiciones de la presente invención mantienen una composición uniforme más de 100 días, mientras que en la totalidad de las composiciones comparativas la separación de fases ocurre entre 10 y 30 días.
- 20 Dado que, en la composición polimérica líquida de acuerdo con la presente invención, el copolímero de bloque biodegradable se disuelve en un glicol de polietileno de bajo peso molecular, la composición se puede esterilizar por filtración con membrana y se implanta directamente a través de una simple inyección. El fármaco puede ser liberado lentamente desde el implante, que a continuación puede descomponerse en materiales inofensivos para el cuerpo humano y se excreta después de que el fármaco se libera completamente. Por lo tanto, la composición polimérica líquida de la presente invención es muy útil como sistema de liberación sostenida para sustancias fisiológicamente
- 25 activas tales como péptidos y proteínas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición polimérica líquida para la formación de un implante que contienen fármaco péptido o proteína en un cuerpo vivo, dicha composición comprendiendo un derivado de polietilenglicol líquido biocompatible soluble en agua, un copolímero de bloque biodegradable que es insoluble en agua pero soluble en dicho derivado de polietilenglicol líquido biocompatible soluble en agua y un fármaco de péptido o proteína,

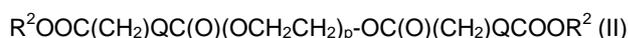
en el que el derivado de polietilenglicol líquido tiene la siguiente fórmula (I):



en la que R^1 es $CO(CH_2)_mCH_3$, en la que m es un número entero de 0 a 17; X es O, NH o S; y 1 es un número entero de 1 a 100

o

en el que el derivado de polietilenglicol líquido tiene la siguiente fórmula (II):

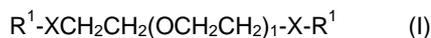


en la que R^2 es $(CH_2)_xCH_3$, en la que x es un número entero de 0 a 17, H, Na, Ca, Mg o Zn; p es un número entero de 1 a 100; y q es un número entero de 0 a 6, y

en el que el copolímero de bloque biodegradable tiene un peso molecular medio en el rango de 1.000 a 10.000 Daltons.

2. La composición de la reivindicación 1, en el que el derivado de polietilenglicol líquido está dentro del rango del 10 al 95% en peso; el copolímero de bloque biodegradable es dentro del rango del 5 al 80% en peso; el fármaco de péptido o proteína está dentro del rango del 1 al 40% en peso en base al peso total de dicha composición, y en el que dicho copolímero de bloque biodegradable se solubiliza por el derivado de polietilenglicol líquido.
3. La composición de la reivindicación 2, en el que el derivado de polietilenglicol líquido está dentro del rango del 30 al 70% en peso; el copolímero de bloque biodegradable es dentro del rango del 20 al 50% en peso; el fármaco de péptido o proteína está dentro del rango del 1 al 30% en peso en base al peso total de dicha composición.
4. La composición de la reivindicación 1, en el que el copolímero de bloque biodegradable es un copolímero de di- o tri-bloque que comprende un componente de bloque A de polímero hidrófobo biodegradable y un componente de bloque B de polímero hidrófilo, y en el que dicho copolímero de bloque biodegradable se solubiliza por el derivado de polietilenglicol líquido.
5. La composición de la reivindicación 4, en el que el polímero hidrófobo de bloque A es un miembro seleccionado del grupo que consiste en L-polilactida (L-PLA), D,L-polilactida (D,L-PLA), un copolímero de L- o D,L-lactida con glicólido (PLLGA o PDLLGA), poliglicolida (PGA), policaprolactona (PCL), un copolímero de ácido láctico con caprolactona (PLCL), polihidroxi ácido butírico (PHB), un copolímero de 1,4-dioxano-2-one con lactida (PLDO), y poli(p-dioxanona) (PDO).
6. La composición de la reivindicación 4 o 5, en el que el polímero hidrófobo de bloque A tiene un peso molecular medio en el rango de 500 a 5000 Daltons.
7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que el polímero hidrófilo de bloque B es un miembro seleccionado del grupo que consiste en polietilenglicol (PEG), un copolímero de glicol de etileno y glicol de propileno y derivados de los mismos.
8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en el que el polímero hidrófilo de bloque B tiene un peso molecular medio en el rango de 500 a 5000 Daltons.
9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en el que el polímero hidrófilo de bloque B está dentro del rango del 20 al 80% en peso basado en el peso total del copolímero de bloque biodegradable.
10. La composición de la reivindicación 1, en el que el derivado de polietilenglicol líquido tiene un peso molecular medio en el rango de 200 a 1000 Daltons.
11. La composición de la reivindicación 1, en el que el fármaco de péptido o proteína es un miembro seleccionado del grupo que consiste en la hormona de crecimiento humana (hGH), hormona de crecimiento porcina (pGH), factor de crecimiento de leucocitos (G-CSF), factor de crecimiento de eritrocitos (EPO), factor de crecimiento de macrófagos (M-CSF), factor de necrosis tumoral (TNF), factor de crecimiento epitelial

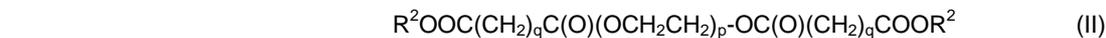
- (EGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el interferón- α , β , γ (IFN- α , β , γ), interleucina-2 (IL-2), calcitonina, factor de crecimiento nervioso (NGF), factores de liberación de hormona de crecimiento, angiotensina, hormona de liberación de hormona luteinizante (LHRH), agonista de LHRH, insulina, hormona de liberación de tirotrópina (TRH), angioestatina, endostatina, somatostatina, glucagón, endorfina, bacitracina, mergain, colistina, anticuerpos monoclonales, vacunas, factor de crecimiento de hueso (BMP) y mezclas de los mismos.
- 5
12. La composición de la reivindicación 1, que comprende además un aditivo farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, sales inorgánicas, azúcares, polímeros naturales y mezclas de los mismos.
- 10
13. La composición de la reivindicación 12, en el que el tensioactivo es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en polisorbato, dodecilsulfato de sodio, polivinilpirrolidona, poloxámeros, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, polioxietilén alquil éter y mezclas de los mismos.
- 15
14. La composición de la reivindicación 12, en el que la sal inorgánica es un miembro seleccionado del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de calcio, cloruro de zinc, cloruro de magnesio, carbonato de calcio, carbonato de zinc, acetato de zinc, lactato de zinc, hidróxido de magnesio, cloruro de aluminio, hidróxido de aluminio, óxido de zinc y mezclas de los mismos.
- 20
15. La composición de la reivindicación 12, en el que el azúcar es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en manitol, sorbitol, glucosa, xilitol, trehalosa, sorbosa, sacarosa, galactosa, dextrano, dextrosa, fructosa, lactosa y mezclas de los mismos.
- 25
16. La composición de la reivindicación 12, en el que el polímero natural se selecciona del grupo que consiste en ciclodextrina, gelatina, albúmina, ácido hialurónico, quitosano, carboximetilcelulosa de sodio y mezclas de los mismos.
- 30
17. La composición de la reivindicación 12, en el que el aditivo está dentro del rango del 0,01 al 10% en peso en base al peso total de dicha composición.
- 35
18. Un implante formado a partir de la composición de una de las reivindicaciones 1 a 17.
19. Un proceso para preparar una composición polimérica líquida para un implante que comprende las etapas de mezclar y disolver un derivado de polietilenglicol líquido biocompatible soluble en agua, un copolímero de bloque biodegradable que es insoluble en agua pero soluble en dicho derivado de polietilenglicol líquido biocompatible soluble en agua, y un fármaco de péptido o proteína, en un disolvente orgánico o una mezcla de un disolvente orgánico y agua para obtener una solución polimérica en el que la relación del disolvente orgánico y el agua está dentro del rango de 0,2/0,8 a 0,8/0,2; esterilizar la solución polimérica por filtración a través de una membrana y eliminar el disolvente orgánico por liofilización o evaporación de la solución polimérica filtrada a presión reducida, en el que el derivado de polietilenglicol líquido tiene la siguiente fórmula (I):
- 40
- $$R^1-XCH_2CH_2(OCH_2CH_2)_1-X-R^1 \quad (I)$$
- 45
- en la que R^1 es $CO(CH_2)_mCH_3$, en la que m es un número entero de 0 a 17; X es O, NH o S; y 1 es un número entero de 1 a 100
- o
- en el que el derivado de polietilenglicol líquido tiene la siguiente fórmula (II):
- 50
- $$R^2OOC(CH_2)_qC(O)(OCH_2CH_2)_p-OC(O)(CH_2)_qCOOR^2 \quad (II)$$
- en la que R^2 es $(CH_2)_xCH_3$, en la que x es un número entero de 0 a 17, H, Na, Ca, Mg o Zn; p es un número entero de 1 a 100; y q es un número entero de 0 a 6 y
- 55
- en el que el copolímero de bloque biodegradable tiene un peso molecular medio en el intervalo de 1.000 a 10.000 Daltons.
20. Un proceso para preparar una composición polimérica líquida para un implante que comprende las etapas de preparar cada solución de un derivado de polietilenglicol líquido biocompatible soluble en agua, un copolímero de bloque biodegradable que es insoluble en agua pero soluble en dicho derivado de polietilenglicol líquido biocompatible soluble en agua, y un fármaco de péptido o proteína, en un disolvente orgánico o una mezcla de un disolvente orgánico y agua para obtener una solución en la que la relación entre el disolvente orgánico y el agua está dentro del rango de 0,2/0,8 a 0,8/0,2; esterilizar la solución respectiva por filtración a través de una membrana; mezclar la solución filtrada y eliminar el disolvente orgánico por evaporación o liofilización de la solución mezclada a presión reducida, en el que el derivado de polietilenglicol líquido tiene la siguiente fórmula (I):
- 60
- 65



5 en la que R^1 es $CO(CH_2)_mCH_3$, en la que m es un número entero de 0 a 17; X es O, NH o S; y 1 es un número entero de 1 a 100

o

en el que el derivado de polietilenglicol líquido tiene la siguiente fórmula (II):



en la que R^2 es $(CH_2)_xCH_3$, en la que x es un número entero de 0 a 17, H, Na, Ca, Mg o Zn;

p es un número entero de 1 a 100; y q es un número entero de 0 a 6, y

en el que el copolímero de bloque biodegradable tiene un peso molecular medio en el intervalo de 1.000 a 10.000 Daltons.

- 15
21. El proceso de la reivindicación 19 ó 20, en el que el disolvente orgánico es un miembro seleccionado del grupo que consiste en acetonitrilo, acetona, ácido acético, dimetil acetamida, etanol, isopropanol, dioxano y mezclas de los mismos.
- 20 22. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en el que la membrana de filtro tiene un tamaño de poro dentro del rango de 0,8 a 0,22 micras.

FIG. 1

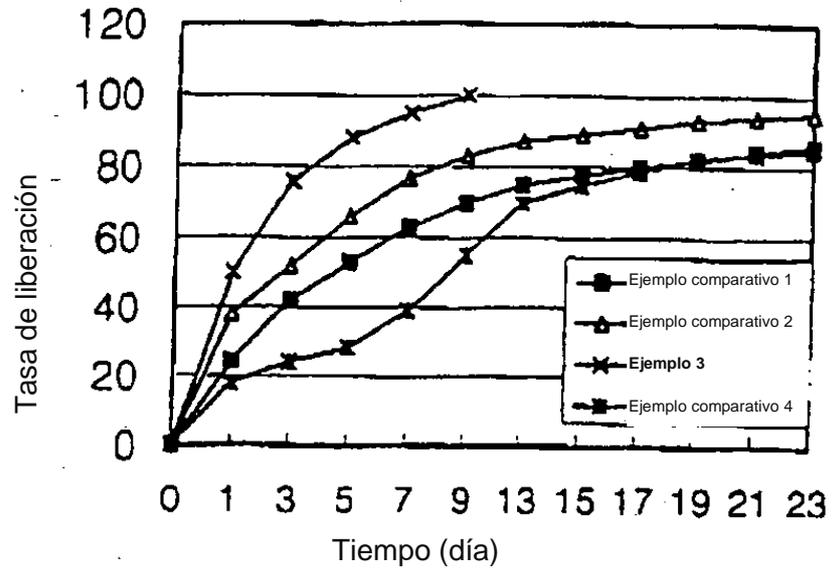


FIG. 2

