

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 720**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/52 (2006.01)

A61K 9/62 (2006.01)

A61K 9/64 (2006.01)

A61L 27/18 (2006.01)

A61L 27/58 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2005** **E 05819495 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014** **EP 1824460**

54 Título: **Sistema de suministro de polímero estabilizado**

30 Prioridad:

10.11.2004 US 626780 P

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

12.02.2015

73 Titular/es:

TOLMAR THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
701 Centre Avenue
Fort Collins, CO 80526, US

72 Inventor/es:

ZHOU, MINGXING y
DADEY, ERIC

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 528 720 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

Sistema de suministro de polímero estabilizado

Campo de la invención

- 5 El campo de la invención se refiere a un sistema de suministro para la administración sostenida y controlada a un animal de un grupo de agentes bioactivos. Más particularmente, la invención se refiere a un sistema de suministro y un método para el suministro de un agente bioactivo que contiene un grupo funcional nucleofílico por medio de un implante biodegradable de liberación continuada.

Antecedentes de la invención

- 10 Los implantes poliméricos son útiles como sistemas de suministro para la liberación controlada y continuada de agentes bioactivos a animales, incluyendo los seres humanos. Los implantes pueden tener la forma de sólidos poliméricos o de líquidos farmacéuticos en depósitos mecánicos. Estos tipos de implantes se insertan en el cuerpo de un paciente mediante procedimientos invasivos quirúrgicos. Sin embargo, estos procedimientos quirúrgicos son incómodos y pueden ser peligrosos. También requieren de una intervención quirúrgica adicional para extraer el implante o el depósito después de completar el suministro del fármaco. Por estas razones, la tecnología de
15 implantes se ha concentrado mucho en implantes biodegradables. Sin embargo, muchos implantes biodegradables requieren del procedimiento quirúrgico invasivo para lograr la implantación. Recientemente, se han desarrollado implantes biodegradables inyectable que evitan la necesidad de tales procedimientos quirúrgicos. Uno de tales sistemas de implante se basa en micropartículas, mientras que otro se basa en la formación de implantes *in situ* mediante inyección de una composición fluida. Tales composiciones que pueden fluir pueden estar compuestas de
20 polímeros que son líquidos a temperatura ambiente, pero se solidifican tras el calentamiento (Pluronic), soluciones de polímero que coagulan tras el contacto con fluidos corporales, o soluciones de polímero que permanezcan en estado líquido, pero que son tan viscosas que no se dispersan tan fácilmente cuando se inyectan.

- 25 Los polímeros para tales implantes de liberación controlada han sido un foco de investigación durante años. Su biodegradabilidad, control de la liberación, efecto de ráfaga, solidificación y características adicionales han sido mejorados a través de tales investigaciones. Pluronic, poliésteres, poliamidas, poliéteres y sus híbridos son unos pocos ejemplos de estos polímeros. Con mucho, el polímero más popular para uso en un implante biodegradable es el poliéster.

- 30 El poliéster y sus parientes cercanos, el polianhídrido y policarbonato son bien conocidos y han sido utilizados en aplicaciones farmacéuticas durante muchos años. Por ejemplo, el poliglicólido es el material polimérico usado típicamente para suturas absorbibles. La biocompatibilidad de estos poliésteres se debe en parte al hecho de que se degradan por rutas bioquímicas rutinarias y resultan en productos metabólicos de origen natural.

- 35 La biodegradabilidad de estos polímeros se basa en su capacidad de ser hidrolizados. En tejido vivo, su degradación se produce a través de la escisión del enlace éster o similar al de un éster. Esta escisión del éster se ve facilitada por grupos nucleofílicos, tales como grupos amina, dentro del sitio enzimático de una enzima apropiada, por grupos nucleofílicos de moléculas de suero sanguíneo, y por compuestos nucleofílicos por lo general en presencia de agua. Esta biodegradabilidad fácil es un beneficio significativo para el uso médico, pero la susceptibilidad también presenta un problema.

- 40 Una amplia variedad de agentes bioactivos que son adecuados para el suministro a través de implantes biodegradables contienen tales grupos nucleofílicos. Estos agentes bioactivos incluyen péptidos, polipéptidos, proteínas, nucleótidos, oligonucleótidos, polinucleótidos y pequeñas moléculas orgánicas, naturales y sintéticos, que tienen actividad farmacológica y fisiológica. Se reconoce fácilmente que estas moléculas a menudo contienen uno o más grupos nucleofílicos tales como grupos amina.

- 45 La presencia de un grupo funcional nucleofílico sobre el agente bioactivo puede conducir a una interacción entre el agente y el polímero biodegradable de la composición. En consecuencia, cuando se combinan el agente y el polímero biodegradable, la misma actividad de degradación puede ocurrir a través de la interacción del agente del polímero biodegradable en lugar de únicamente a través de la interacción de los tejidos vivos con el polímero biodegradable. Tal interacción puede afectar ya sea el carácter físico o químico de la composición resultante en una pérdida de las ventajas de un implante de suministro continuado y controlado. Esta interacción perjudicial puede afectar el carácter y la estabilidad de la composición antes de la administración, puede afectar la formación de un
50 implante consistente después de la administración, y puede afectar la liberación controlada y continuada del agente bioactivo desde el implante.

Por lo tanto, existe una necesidad por desarrollar composiciones de liberación controlada que prevengan o

5 minimicen la degradación indeseable del polímero de liberación controlada por el agente bioactivo. Una necesidad adicional es el desarrollo de precursores de implantes y / o de composiciones de implantes inyectables que formen implantes estables y consistentes para el suministro de agentes bioactivos. También existe la necesidad de desarrollar una composición de liberación controlada que pueda ser formulada y almacenada como una mezcla unificada de un polímero de la composición y el agente bioactivo. Además, existe la necesidad de desarrollar tal composición unificada que proporcione implantes con duración variable de liberación controlada del agente bioactivo.

10 La solicitud de patente de los Estados Unidos No. 2004/0175429 A1 describe composiciones biodegradables de micropartículas, y métodos para la generación de micropartículas biodegradables y biocompatibles que estabilizan las proteínas y también controlan la cinética de liberación de proteínas durante un período de varias semanas hasta varios meses bajo condiciones fisiológicas.

El documento EP 1 430 915 A1 se refiere a dispositivos médicos o composiciones farmacéuticas, que contienen cada uno un polímero sintético, biodegradable y biocompatible que es el producto de reacción de un ácido polibásico o derivado del mismo, un monoglicérido y un poliol catiónico.

15 La solicitud de patente de los Estados Unidos No. 2004/0001890 A1 se refiere a la formulación de micropartículas de liberación continuada para administración parenteral de sustancias biológicamente activas, especialmente fármacos. Más específicamente, se refiere a micropartículas que contienen un fármaco recubierto, en donde el recubrimiento es una cera polimérica sintética, bioabsorbible y biocompatible que es el producto de reacción de un ácido polibásico o derivado del mismo, un poliol y un ácido graso, teniendo la cera polimérica un punto de fusión menor de 20 aproximadamente 70 °C, según se determinó por calorimetría de barrido diferencial.

El documento WO 90/11070 A1 divulga un dispositivo de suministro de liberación controlada para proteínas macromoleculares que comprende una cápsula exterior soluble en agua que rodea completamente un compartimento interior que contiene una pluralidad de perlas no uniformes.

25 El documento EP 0 052 510 A1 se refiere a nuevas composiciones de microcápsulas de liberación continuada que comprenden polipéptidos hormonalmente activos solubles en agua, y opcionalmente, un agente que modifica la hidrólisis del polímero encapsulado en polímeros biodegradables y biocompatibles tales como copolímeros poli(láctido-co-glicólido).

30 La patente de los Estados Unidos No. 6.120.787 se refiere a un método de preparación de micropartículas de liberación continuada administrables por vía parenteral, que comprende la preparación de partículas de núcleo en un medio acuoso que está esencialmente libre de disolvente orgánico, estando una sustancia biológicamente activa atrapada en su interior durante o después de dicha preparación, el secado de las partículas de núcleo y el recubrimiento de la mismas con un polímero que controla la liberación mediante la técnica de suspensión al aire a fin de crear una caparazón sobre las partículas del núcleo sin ninguna exposición perjudicial de la sustancia activa al disolvente orgánico. También se proporcionan las micropartículas que se pueden obtener mediante tal método.

35 La patente de los Estados Unidos No. 4.666.704 describe una composición que puede ser implantada de liberación controlada que incluye un núcleo que comprende un fármaco macromolecular y un polímero insoluble en agua y una membrana polimérica exterior homogénea formada por el recubrimiento de dicho núcleo con una solución orgánica de un polímero insoluble en agua y un agente formador de poros soluble en agua.

Resumen de la invención

40 Estas necesidades y otras son satisfechas por la presente invención. La invención se refiere a una formulación de liberación controlada que comprende un polímero termoplástico, biocompatible, biodegradable, un asociado de estabilización que comprende un ácido policarboxílico, un ácido polifosfórico, o un ácido polisulfónico, un agente bioactivo nucleofílico, que comprende además un líquido orgánico, siendo la composición una composición fluida libre de los sólidos preformados. La degradación del sistema polimérico se evita, minimiza o disminuye por 45 combinación de un asociado de estabilización y el agente bioactivo nucleofílico. De acuerdo con la invención, la composición fluida es capaz de formar un implante biodegradable de liberación controlada que contiene al agente bioactivo nucleofílico cuando se introduce en un cuerpo y/o tejido.

La composición fluida que está libre de sólidos preformados se compone de un polímero termoplástico biocompatible biodegradable, un líquido orgánico biocompatible, y la combinación del agente bioactivo nucleofílico con el asociado estabilizante que comprende un ácido policarboxílico, un ácido polifosfórico, o un ácido polisulfónico. La composición fluida pueden incluir opcionalmente, compuestos y aditivos no poliméricos para controlar la liberación tales como los 50 agentes retardantes de la velocidad de liberación, agentes acelerantes de la velocidad de liberación, agentes formadores de poros, plastificantes, agentes de encapsulación para encapsular al agente bioactivo, agentes gelificantes térmicos, materiales reductores del efecto de ráfaga, hidrogeles, materiales polihidroxilados, agentes de

- lixiviación, agentes transportadores al tejido, u otros aditivos similares o cualquier combinación de los mismos. La composición fluida puede ser un líquido viscoso o no viscoso, un gel o un semisólido fluido que se mueve como un fluido de manera que se puede inyectar a través una aguja, cánula, tubo, laparoscopia, sonda, u otro dispositivo de suministro. Cuando la composición fluida de la invención se colocado dentro de tejido vivo, la composición se
- 5 transforma en un implante que permanece en la ubicación seleccionada del tejido. El implante puede ser un sólido, un gel, una pasta, un semisólido, o un líquido viscoso.
- En todos los sistemas de suministro de acuerdo con la invención, el agente bioactivo puede tomar la forma de una molécula libre, una sal orgánica o inorgánica de la molécula libre, o puede formar un complejo o estar conjugado covalentemente con un agente portador, puede ser un agente probioactivo (forma de profármaco), o puede ser un
- 10 agente bioactivo multiforme (múltiples unidades del agente bioactivo, ya sea formando un complejo o enlazados covalentemente entre sí). Cualquiera de estas formas bioactivas también puede estar contenida dentro de la composición fluida.
- Un agente bioactivo de acuerdo con la invención puede ser cualquier compuesto químico que exhiba un efecto sobre el tejido vivo cuando éste y el tejido vivo entren en contacto de tal manera que puede ser directamente
- 15 biológicamente activo o puede ser biológicamente activo como un profármaco o metabolito. Las moléculas orgánicas pequeñas, las moléculas inorgánicas pequeñas, péptidos, oligopéptidos, proteínas, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleósidos, polinucleótidos, polinucleósidos, ácidos polinucleicos o moléculas similares constituyen tales compuestos químicos.
- De acuerdo con la invención, el agente bioactivo en cualquier forma será sustituido con un grupo nucleofílico, incluyendo todas las formas de grupos de nitrógeno nucleofílico. Al menos en cierta medida, el grupo nucleofílico será capaz de participar en la hidrólisis del grupo éster, anhídrido y carbonato. Una realización preferida de la invención involucra agentes bioactivos que tienen grupos de nitrógeno tales como un grupo amina, un grupo amidina, un grupo imina, un grupo heteroaromático de nitrógeno, un grupo heterocíclico de nitrógeno, cualquier otro
- 20 grupo que contenga nitrógeno o cualquier combinación de los mismos como el grupo o grupos nucleofílicos. El grupo o grupos de nitrógeno nucleofílico pueden ser básicos como en la molécula libre o pueden estar en forma de sal tal como una sal ácida orgánica o inorgánica C1 a C5 monobásica, incluyendo pero sin limitarse a ácido acético, ácido benzoico, una sal de ácido clorhídrico o sulfúrico.
- La molécula orgánica pequeña puede ser un compuesto orgánico alifático, aromático, heteroaromático, cíclico, alicíclico, heterocíclico que contiene opcionalmente uno o más grupos de ácido carboxílico, éster, lactona, anhídrido, carbonato, carbamato, urea, amida, lactama, imina, amidina, enamina, imida, oxima, carbonilo, hidroxilo, enol, amina, éter, sulfuro, sulfonilo, sulfoxilo, ácido sulfónico, tioamida, tiol, tioácido, tioéster, tiourea, acetal, cetel, haluro, epoxi, nitro, nitroso, xantato, inamina o cualquier combinación de los mismos en donde los sustituyentes opcionales son compatibles con el grupo nucleofílico de la molécula orgánica pequeña.
- 30 El péptido de acuerdo con la invención contiene una o más cadenas laterales nucleofílicas ya sea de una configuración natural o no natural y tiene un peso molecular de no más de aproximadamente 5000 daltons. El péptido contendrá al menos una unidad de aminoácido que tiene una cadena lateral que puede estar sustituida por una amina, imina, amidina, u otro grupo que contenga nitrógeno. La frase "al menos uno" significa que el péptido también puede contener un número múltiple de unidades de aminoácidos que tienen grupos de cadena lateral que contiene nitrógeno en cualquier combinación.
- El oligopéptido de acuerdo con la invención contiene desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 50 grupos de aminoácidos ya sea de una configuración natural o no natural. El oligopéptido contendrá al menos una unidad de aminoácido que tiene una cadena lateral nucleofílica (con un número múltiple de tales unidades que están incluidas también por la frase "al menos uno"). La cadena lateral nucleofílica puede estar sustituida por una amina, imina, amidina o cualquier otro grupo que contenga nitrógeno.
- 40 El polipéptido de acuerdo con la invención contiene 50 o más grupos de aminoácidos ya sea de una configuración natural o no natural y tiene un peso molecular de al menos aproximadamente 4500 daltons hasta aproximadamente 10 millones de daltons. El polipéptido contendrá al menos una unidad de aminoácido que tiene una cadena lateral nucleofílica (con un número múltiple de tales unidades estando también incluidas por la frase "al menos uno"). La cadena lateral nucleofílica puede estar sustituida por una amina, imina, amidina, o cualquier otro grupo que contenga nitrógeno.
- Los nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleósidos y los ácidos polinucleicos de acuerdo con invención son compuestos biológicamente activos que tienen capacidades nucleofílicas. Ellos estarán sustituidos por un grupo de nitrógeno básico. Estos grupos pueden aparecer como sustituyentes en los anillos heteroaromáticos o como sustituyentes en cadenas laterales de alquilo o alquenilo enlazadas a los anillos heteroaromáticos de estos
- 55 compuestos.

El asociado de estabilización se conjuga, forma complejos, se asocia o bien interactúa con el grupo o grupos nucleofílicos del agente bioactivo con el fin de bloquear, minimizar o disminuir la participación del grupo nucleofílico en la hidrólisis del éster, anhídrido o carbonato. Tras la combinación del asociado de estabilización y el agente bioactivo nucleofílico, y su combinación con los otros componentes, se forma el sistema de suministro de la invención y es capaz de formar implantes consistentes y controlables. Preferiblemente, el asociado de estabilización se combina primero con un agente bioactivo para formar una mezcla estabilizada bioactiva.

Para preparar el sistema de suministro, se forma la mezcla bioactiva estabilizada como se describió anteriormente. Luego se combina esa mezcla bioactiva estabilizada con los otros componentes para formar el sistema de suministro. La combinación de un asociado de estabilización con el agente bioactivo y el polímero termoplástico biodegradable, forma un sistema de suministro que es físicamente estable, físicamente estable antes de la administración a un tejido y que forma implantes consistentes, de liberación controlada tras la administración a un sitio de un tejido.

De acuerdo con la invención, el asociado estabilizante comprende un compuesto orgánico que tiene grupos de ácido multicarboxílico, ácido sulfónico o ácido fosfórico. También puede comprender un ácido monocarboxílico, monosulfónico o monofosfórico de al menos 6 carbonos de longitud. Asociados estabilizantes adicionales incluyen ésteres parciales de carbonato, sulfato y fosfato de compuestos monohidroxilo, dioles y polioles, tales como glucosa, sacarosa, glicerol, pentaeritritol y similares.

Se cree que el asociado de estabilización que tiene múltiples grupos ácido, forma un complejo o conjugado con el grupo o grupos nucleofílicos del agente bioactivo. Se cree que esta interacción bloquea la actividad nucleofílica del agente bioactivo. Cuando el asociado estabilizante es un monoácido, forma un precipitado con el agente bioactivo nucleofílico. El peso molecular del monoácido y la identidad del agente bioactivo nucleofílico determinan si se formará o no un precipitado.

El polímero termoplástico biodegradable, utilizado en el sistema de administración de acuerdo con la invención puede ser un poliéster, polianhídrido o un policarbonato. El poliéster puede estar compuesto de los residuos derivados de ácidos hidroxycarboxílicos o compuestos de la combinación de diácidos y dioles. El polianhídrido puede estar compuesto de residuos de ácidos dicarboxílicos. El policarbonato puede estar compuesto de residuos de dioles y ácido carbónico.

Aquí también se describe un método para el uso del sistema de suministro para proporcionar un suministro controlado de un agente bioactivo a un mamífero, incluyendo un ser humano. El método implica la administración del sistema de suministro a o dentro de un cuerpo. La administración puede ser dentro de un tejido, un órgano, o cualquier espacio dentro de un cuerpo, por ejemplo, un espacio subcutáneo. La administración puede ser en un solo sitio o en múltiples sitios dentro de un organismo. La administración puede ser realizada mediante una perforación de la dermis con un implemento hueco y pasar el sistema a través del implemento, en el caso del sistema fluido. Pueden hacerse una sola implantación o múltiples implantaciones según se prescriba para el agente bioactivo particular implicado. Preferiblemente, la administración de la composición fluida se lleva a cabo con una aguja, cánula, laparoscopia, u otro dispositivo manipulable para inyección o colocación de materiales fluidos.

La presente invención también describe un implante formado a partir de la composición fluida de la invención. El implante se compone de un material termoplástico, un agente bioactivo que contiene al menos un grupo funcional nucleofílico, el asociado de estabilización, y aditivos opcionales y un líquido o líquidos orgánicos.

Un sistema de suministro especialmente preferido de acuerdo con la presente invención, es una composición fluida libre de sólidos preformados compuestos de un polímero termoplástico biodegradable y biocompatible, un líquido orgánico en el que el polímero termoplástico es soluble, y una combinación de un asociado de estabilización, que comprende un ácido policarboxílico, un ácido polifosfórico, o un ácido polisulfónico y un agente bioactivo nucleofílico. El asociado de estabilización es preferiblemente un ácido policarboxílico. El asociado de estabilización y el agente bioactivo forman un complejo, se conjugan o forman una mezcla íntima antes de su combinación con el polímero termoplástico y el líquido orgánico. El ácido policarboxílico preferido de acuerdo con esta realización preferida de la invención contiene dos, tres, cuatro o más grupos de ácido carboxílico y de dos a veinte átomos de carbono en donde el número de átomos de carbono se escoge según sea apropiado por el número de grupos de ácido carboxílico presentes. Los grupos de ácido sulfónico o fosfónico pueden ser sustituidos también por los grupos de ácido carboxílico. El polímero termoplástico preferido es un poliéster.

Un objetivo adicional de la presente invención es un kit farmacéutico adecuado para la formación *in situ* de un implante biodegradable en un cuerpo, comprendiendo el kit: un recipiente que contiene al menos la composición fluida de acuerdo con la reivindicación 1, y opcionalmente, el contenedor es una jeringa.

Definiciones

Las palabras y frases que se presentan en esta solicitud de patente tienen sus significados ordinarios para un experto en la técnica a menos que se indique lo contrario. Tales significados ordinarios se pueden obtener en función de su uso en la técnica y en haciendo referencia a los diccionarios generales y científicos tales como el Webster's New World Dictionary, Simon & Schuster, editores, Nueva York, Nueva York, 1995; El American Heritage Dictionary of the English Language, Houghton Mifflin, Boston MA, 1981; Hawley's Condensed Chemical Dictionary 14^a edición, I. Sax, editor, Wiley Europa, 2002.

Las siguientes explicaciones de algunos términos pretenden ser ilustrativas más que exhaustivas. Estos términos tienen sus significados ordinarios dados por el uso en la técnica y, además, incluyen las siguientes explicaciones.

El término "grupo amino" se refiere al grupo $-NR^1R^2$ en donde los sustituyentes R son individualmente hidrógeno o cualquier grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo o un grupo cíclico o heterocíclico de 1 a 20 carbonos cada uno con sustituciones opcionales de oxígeno y / o nitrógeno.

El término "imina" se refiere al grupo $-C=NR^1$ en el que el sustituyente R se define como anteriormente para el grupo amina.

El término "amidina" se refiere al grupo $C(=NR^1)NR^2R^3$ en donde los sustituyentes R se definen como anteriormente para los sustituyentes del grupo amina.

El término "heteroaromático" se refiere a cualquier compuesto aromático o fracción que contiene un nitrógeno y carbonos en el núcleo de la estructura heteroaromática. Un compuesto heteroaromático exhibe aromaticidad tal como la mostrada por una piridina, pirimidina, pirazina o indol.

El término "heterocíclico" se refiere a cualquier compuesto orgánico cíclico que contiene uno o más átomos de nitrógeno en su estructura cíclica. Un compuesto heterocíclico puede ser saturado o insaturado, pero no es aromático.

El término "aminoácido", comprende los residuos de los aminoácidos naturales (por ejemplo, Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Hyl, Hyp, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, y Val) en forma D o L, así como aminoácidos no naturales (por ejemplo, fosfoserina, fosfotreonina, fosfotirosina, hidroxiprolina, gamma-carboxiglutamato; ácido hipúrico, ácido octahidroindol-2-carboxílico, estatina, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, penicilamina, ornitina, citrulina, α -metil-alanina, para-benzoilfenilalanina, fenilglicina, propargilglicina, sarcosina, y terc-butilglicina). El término también comprende los aminoácidos naturales y no naturales que portan un grupo protector convencional de amino (por ejemplo acetilo o benciloxicarbonilo), así como aminoácidos naturales y no naturales protegidos en el terminal carboxilo (por ejemplo, como alquilo(C1-C6), fenilo o bencil éster o amida; o como una α -metilbencil-amida). Otros grupos protectores de amino y carboxilo adecuados son conocidos por los expertos en la técnica (véase por ejemplo, Greene, TW; Wutz, PGM "Protecting Groups in Organic Synthesis" segunda edición, 1991, Nueva York, John Wiley & Sons, Inc., y las referencias allí citadas).

El término "péptido" describe una secuencia de 2 hasta aproximadamente 35 aminoácidos (por ejemplo, tal como se define anteriormente en esta memoria) o residuos peptídico. La secuencia puede ser lineal o cíclica. Por ejemplo, un péptido cíclico puede prepararse o puede resultar de la formación de puentes disulfuro entre dos residuos de cisteína en una secuencia. Preferiblemente, un péptido comprende de 3 a 20, o de 5 a 15 aminoácidos. Los derivados peptídicos se pueden preparar como se describe en las patentes de los Estados Unidos Nos. 4.612.302; 4.853.371; y 4.684.620, o como se describe en los ejemplos que vienen a continuación. Las secuencias de péptidos específicamente citadas en esta memoria se escriben con el terminal amino a la izquierda y el terminal carboxilo a la derecha.

El término poliéster se refiere a polímeros que contienen repeticiones monoméricas, al menos en parte, del grupo de enlazamiento: $-OC(=O)-$ o $-C(=O)O-$.

El término polianhídrido se refiere a polímeros que contienen repeticiones monoméricas, al menos en parte, del grupo de enlazamiento $-C(=O)-OC(=O)-$.

El término policarbonato se refiere a polímeros que contienen repeticiones monoméricas, al menos en parte, del grupo de enlazamiento $-OC(=O)O-$.

El término "sacárido" se refiere a cualquier azúcar u otro hidrato de carbono, especialmente un azúcar simple o hidrato de carbono. Los sacáridos son un componente estructural esencial de las células vivas y fuente de energía para los animales. El término incluye azúcares simples con pequeñas moléculas, así como sustancias macromoleculares. Los sacáridos se clasifican según el número de grupos de monosacáridos que contienen.

El término "polímero" significa una molécula de una o más unidades residuales monoméricas que se repiten covalentemente enlazadas entre sí mediante uno o más grupos químicos funcionales que se repiten. El término incluye todas las formas poliméricas tales como lineal, ramificada, de estrella, aleatoria, de bloque, de injerto y similares. Incluye homopolímeros formados a partir de un único monómero, copolímero formado a partir de dos o más monómeros, terpolímeros formados a partir de tres o más polímeros y polímeros formados a partir de más de tres monómeros. Diferentes formas de un polímero también puede tener más de un grupo funcional de repetición, enlazado covalentemente.

El término "termoplástico" tal como se aplica a un polímero significa que el polímero se fundirá en repetidas ocasiones con el calentamiento y se solidificará al enfriarse. Significa que no está presente o sólo existe un ligero grado de entrecruzamiento entre las moléculas de polímero. Se debe contrastar con el término "termoestable", que indica que el polímero se fijará o se entrecruza sustancialmente por calentamiento tras la aplicación de un proceso reactivo similar y entonces ya no experimentará ciclos de fusión-solidificación por calentamiento y enfriamiento.

El término "biocompatible" significa que el material, sustancia, compuesto, molécula, polímero o sistema al que se aplique no causará toxicidad severa, reacción biológica adversa severa o letalidad en un animal al que se administra en dosis y proporciones razonables.

Descripción detallada de la invención

Sistemas de suministro de fármacos que encarnan muchas formas y técnicas para el transporte de fármacos. Entre los más convenientes están aquellos que constituyen los implantes poliméricos. Ellos liberan el fármaco en el transcurso del tiempo y no requieren de dispositivos mecánicos elaborados o de catéteres colocados en forma semipermanente para operar. Estos implantes poliméricos se pueden formular como materiales monolíticos que pueden ser implantados, micropartículas o composiciones fluidas para nombrar solo unos pocos. Una dificultad con ellos, sin embargo, es la susceptibilidad de la matriz polimérica a la degradación acelerada.

Los polímeros biodegradables utilizados en los sistemas de suministro típicos de fármacos son metabolizados por rutas enzimáticas e hidrolíticas. Estas rutas metabólicas se basan en la escisión del grupo de enlazamiento polimérico que une las unidades monoméricas del polímero. Por ejemplo, un polímero común utilizado en sistemas de suministro, el poliéster, se metaboliza por escisión y/o hidrólisis o el grupo éster que enlaza las unidades monoméricas del polímero.

La biodegradabilidad es de gran beneficio porque el polímero se elimina naturalmente del cuerpo, no requiere de una intervención posterior al suministro para el retiro, y generalmente se basa en componentes de origen natural. Sin embargo, esta biodegradabilidad también presenta un problema. Las rutas metabólicas pueden ser imitadas químicamente de tal forma que el polímero biodegradable puede ser degradado por hidrólisis *ex vivo* del grupo o grupos que enlazan las unidades monoméricas entre sí como el polímero. Por ejemplo, un poliéster puede ser fácilmente hidrolizado por su mezcla con un medio básico.

Como resultado, las formulaciones de sistemas de suministro biodegradables que contienen agentes bioactivos nucleofílicos a menudo tienen una vida útil corta, baja actividad biológica y contaminación indeseable del producto secundario. Independientemente del tipo específico de sistema de suministro involucrado, ya sea un implante monolítico preformado, micropartículas o una composición fluida, estos efectos secundarios son prevalentes.

De acuerdo con la invención, se ha descubierto sorprendentemente que la combinación de un agente bioactivo nucleofílico con un asociado de estabilización antes de poner en contacto al agente bioactivo nucleofílico con el polímero termoplástico biodegradable, sustancialmente, y preferiblemente esencialmente, bloques, minimiza o reduce la degradación del polímero termoplástico biodegradable causada por el agente bioactivo nucleofílico. Aunque no se pretende que sea una limitación o caracterización de la invención, se cree que el asociado de estabilización al menos disminuye, y preferiblemente minimiza la capacidad del agente bioactivo para actuar como un nucleófilo. Se cree que este efecto se consigue mediante la formación de un complejo o bien atando el par solitario de electrones del grupo o grupos nucleofílicos del agente bioactivo, evitando así que ellos participen en un ataque nucleofílico sobre el carbono carbonilo del éster, grupo anhídrido o carbonato del polímero termoplástico. Si esta participación no se bloquea, el ataque nucleofílico facilitaría la adición de agua a los grupos que enlazan al éster, anhídrido o carbonato del polímero termoplástico lo que conduce a su hidrólisis. También sorprendentemente, la simple neutralización del grupo nucleofílico no logra dicha estabilización. Por ejemplo, la simple formación de una sal a través de la neutralización con ácido acético, clorhídrico o láctico de un oligopéptido que tiene cadenas laterales de amina de residuos de arginina y/o de lisina no minimiza o elimina la degradación del polímero causada por las cadenas laterales de amina, cuando se combinan la sal del oligopéptido y el polímero. En consecuencia, la formación de un complejo o bien el aislamiento del grupo nucleofílico en lugar de una simple neutralización proporciona una forma eficaz para prevenir, minimizar o reducir la degradación del polímero.

El sistema de suministro de la presente invención está diseñado para la implantación de una composición fluida. La

composición fluida es una solución o dispersión de los componentes en un líquido orgánico. La composición fluida se implanta mediante el suministro a los tejidos a través de un dispositivo de suministro hueco, tal como una aguja, cánula, tubo, sonda o similar.

5 La forma de realización del sistema de suministro de acuerdo con la invención es la composición fluida. A diferencia de materiales monolíticos y micropartículas, no hay sólidos preformados en la composición fluida. En consecuencia, la composición a partir de la que se forma el implante se prepara fácilmente. Además, la composición puede ser fácilmente inyectada como una forma de dosis controlada dentro de un tejido en un cuerpo. No hay problema que involucre asentamiento ya que es con micropartículas. Además, no hay problema con la infección como a veces ocurre con los materiales monolíticos.

10 La composición fluida preferida de la presente invención es una combinación de al menos el polímero termoplástico biodegradable, el agente bioactivo nucleofílico, el asociado de estabilización y un líquido orgánico. Los componentes de la composición fluida son al menos sustancialmente solubles o dispersables en el líquido orgánico y todos son biocompatibles. Tras la colocación en tejido vivo, el contacto entre la composición fluida y los fluidos corporales causa la formación de implante de liberación controlada de un solo cuerpo dentro del tejido. El agente bioactivo está contenido sustancialmente dentro del implante y se libera gradualmente.

15 Como se ha mencionado, la composición fluida de la invención sufre una transformación *in situ* hasta un sólido, gel, semisólido, o líquido viscoso cuando se coloca dentro del tejido. La transformación se produce a media que el líquido orgánico se disipa desde la composición y el polímero termoplástico se coagula, precipita o forma un gel a media que el fluido corporal hace contacto con la composición fluida implantada. La transformación puede ocurrir lentamente durante un largo período de tiempo tal como semanas o meses, o puede ocurrir rápidamente en cuestión de segundos o minutos. La transformación depende de un número de factores, incluyendo pero sin limitarse a las solubilidades de fluidos corporales, los hidrofiliidades, hidrofobicidades y la hidrogelificación del polímero termoplástico, la solubilidad del líquido orgánico en el fluido corporal, las propiedades físicas del agente bioactivo, la selección y la concentración del aditivo de estabilización, y los aditivos opcionales.

25 Más preferiblemente, cuando la composición fluida se pone en contacto con un entorno acuoso, tal como fluidos corporales que normalmente rodean a los tejidos u órganos de un organismo, el líquido orgánico se disipa o se dispersa prontitud en el fluido corporal y el polímero termoplástico sustancialmente insoluble precipita fácilmente o se coagula para formar una matriz sólida o de gel o un implante. El agente bioactivo incorporado es sustancialmente atrapado o encapsulado dentro de la matriz a medida que se forma el implante. Una vez formado el implante sólido, se puede liberar el agente bioactivo desde la matriz por difusión o disolución desde el interior de la matriz y/o la degradación de la matriz.

30 Tras la implantación en el sitio de suministro, las realizaciones de la invención establecen un implante que incorpora el agente bioactivo. El implante es principalmente una matriz polimérica y tiene la forma física de un único cuerpo sólido, gel, semisólido o líquido viscoso. A medida que la matriz polimérica se degrada y/o bioerosiona, el agente bioactivo es liberado desde la matriz en el tejido y los fluidos adyacentes. Además, el agente bioactivo puede ser liberado de la matriz polimérica por difusión en el tejido circundante y el fluido.

35 La liberación del agente bioactivo nucleofílico de la matriz polimérica del implante de acuerdo con la invención se produce de una manera controlada durante un período de tiempo continuado. A través de las variaciones en la selección de los componentes y sus concentraciones dentro de la matriz polimérica, la velocidad de liberación de un agente bioactivo y la duración de la liberación pueden ser modificados y predichos. Por ejemplo, la liberación del agente bioactivo desde la matriz se puede variar por la solubilidad del agente bioactivo en agua, la distribución del agente bioactivo dentro de la matriz, o el tamaño, forma, porosidad, solubilidad y biodegradabilidad de la matriz polimérica, entre otros factores. También, la manera de elaborar el implante tendrá algún efecto sobre la velocidad y la duración de la liberación del agente bioactivo. Por ejemplo, las micropartículas exponen una mayor área de superficie del implante para la liberación de modo que sobre una base de peso comparable, las micropartículas liberarán el agente bioactivo más rápido de lo que lo hará el material monolítico o el implante formado a partir de la composición fluida. Además, el implante se biodegradará durante un período de tiempo predecible para eliminar la necesidad de la remoción. Por ejemplo, se puede formular la matriz polimérica para degradarse después de que se ha liberado una cantidad efectiva y/o sustancial del agente bioactivo de la matriz.

40 El sistema de suministro y el implante resultante contienen el agente bioactivo en una cantidad efectiva para proporcionar un efecto biológico, fisiológico, farmacológico y/o terapéutico deseado, opcionalmente de acuerdo con un perfil de liberación deseado, y/o lapso de tiempo de duración de la liberación. Se prefiere además que el agente bioactivo esté incluido en la matriz polimérica en una cantidad efectiva para proporcionar una viscosidad aceptable de la solución o dispersión.

55 El agente bioactivo

Los implantes de la invención proporcionan una plataforma para el suministro controlado y sostenido de agentes bioactivos a tejidos y órganos corporales adyacentes o distantes. Los agentes bioactivos son capaces de proporcionar la actividad biológica o fisiológica local o sistémica en un animal, incluyendo un ser humano, y pueden ser liberados de la matriz del implante en el tejido corporal circundante.

- 5 De acuerdo con la presente invención, el agente bioactivo contendrá al menos un grupo nucleofílico funcional. (Tal como se utiliza aquí, los términos "agente bioactivo" y "agente bioactivo nucleofílico" tienen el mismo significado: un agente bioactivo que contiene al menos un grupo nucleofílico funcional). Un grupo nucleofílico se puede caracterizar como una especie con un par de electrones que están disponibles para el enlazamiento y en las reacciones químicas busca el núcleo de un átomo o el extremo positivo de una molécula polar. Los agentes bioactivos que
10 contienen un grupo nucleofílico funcional incluyen aquellas moléculas que contienen al menos un grupo nitrogenado.

- De acuerdo con el descubrimiento de la invención, se ha encontrado que la presencia de un grupo nucleofílico funcional en el agente bioactivo dan lugar a una interacción entre el agente bioactivo y el polímero termoplástico en el sistema de suministro. Se ha descubierto que esta interacción puede ocurrir antes, durante, o después de la administración del sistema de suministro a los tejidos. Más específicamente, se ha descubierto que el polímero termoplástico adecuado para ser usado en la invención puede reaccionar con un agente bioactivo que contiene un grupo funcional nucleofílico, ya sea en forma libre o de sal para dar lugar a un cambio del polímero termoplástico. Estos descubrimientos incluyen cambios tan significativos como una disminución en el peso molecular del polímero y una disminución resultante en la viscosidad del sistema de suministro y el implante.

- 15 Este cambio del carácter del polímero termoplástico se ha descubierto que se produce durante toda la vida útil de la composición fluida. La degradación polimérica causada por el agente bioactivo se ha descubierto que se presenta dentro de la composición fluida.

El contacto íntimo del agente nucleofílico y el polímero termoplástico, y la presencia de agua incidental, tal como del vapor atmosférico, permite que la degradación del polímero, como se ha descubierto, se produzca en la composición fluida.

- 25 Los cambios del polímero termoplástico engendrados por el agente bioactivo nucleofílico tanto antes como después de la colocación del sistema de suministro en un tejido, se ha descubierto que introducen una variabilidad imprevisible sustancial en el carácter y el comportamiento de los implantes. Se ha descubierto que tales implantes muestran un cambio sustancial y no controlable en su capacidad para proporcionar una liberación controlada y continuada de un agente bioactivo. En consecuencia, el control del ataque nucleofílico de agentes bioactivos nucleofílicos en el polímero termoplástico del sistema de suministro de la invención es importante. Este control se lleva a cabo mediante la combinación del agente bioactivo nucleofílico y el asociado de estabilización discutido por separado a continuación.

- Los agentes bioactivos que contienen un grupo funcional nucleofílico incluyen aquellos agentes bioactivos que contienen al menos un grupo funcional nitrogenado. El grupo funcional nitrogenado puede ser una amina primaria, secundaria o terciaria, una amidina, una imina o un grupo heteroaromático o un grupo heterocíclico o cualquier otro grupo que contenga nitrógeno o una combinación de los mismos. El grupo o grupos funcionales de amina del agente bioactivo pueden estar en una forma de base libre o pueden estar en forma de sal con un ácido orgánico monocarboxílico simple o un ácido mineral.

- 40 Una clase de agentes bioactivos que contienen un grupo nucleofílico y está incluida de acuerdo con la invención es de péptidos, oligopéptidos, polipéptidos, y proteínas de origen natural que tienen secuencias de aminoácidos, teniendo aquellas secuencias modificadas de origen natural, (es decir, que tienen secuencias de origen natural que han sido modificadas químicamente), teniendo aquellas secuencias no naturales o sintéticas, (es decir, que tienen secuencias de aminoácidos de origen natural, cuyas secuencias no se presentan en la naturaleza, o que tienen secuencias de aminoácidos de origen no natural, o combinaciones de los mismos), y aquellas que son fragmentos de dichas secuencias. Estos péptidos, oligopéptidos, polipéptidos y proteínas actúan para imitar, antagonizar, activar, promover, mejorar, bloquear, iniciar, estimular o bien cambiar, alterar o afectar la fisiología y función biológica.

- Los péptidos, oligopéptidos, polipéptidos y proteínas que contienen los aminoácidos lisina, arginina, histidina y/o triptófano contienen un grupo funcional amina. Los péptidos, oligopéptidos, polipéptidos y proteínas que contienen al menos una lisina son de particular interés para los objetivos de la invención.

- 55 Muchos péptidos, oligopéptidos, polipéptidos y proteínas de origen natural actúan como agentes bioactivos en los animales. Estos incluyen la cantidad de hormonas peptídicas sintetizadas por los animales. Muchas de estas moléculas se pueden aislar o sintetizar e introducir nuevamente en los animales como agentes bioactivos. Además, hay muchos péptidos, oligopéptidos, polipéptidos y proteínas sintéticos que se pueden utilizar como agentes bioactivos cuando se administran a un animal, incluyendo un sujeto humano. El sistema de suministro de la presente

invención es adecuado como una plataforma para proporcionar péptidos, oligopéptidos, polipéptidos y proteínas de origen natural, o de origen natural modificados, o sintéticos / no naturales, o fragmentos de los mismos, que pueden actuar como agentes bioactivos.

5 Los ejemplos de péptidos, oligopéptidos, polipéptidos, y proteínas adecuados de origen natural que contienen cadenas laterales de amina o amidina incluyen los factores hipotalámicos como corticoliberina, foliberina, gonadoliberina, luliberina, melanoliberina, prolactoliberina, prolactostatina, y la somatostatina. Los ejemplos de hormonas pituitarias y relacionadas incluyen corticotropina, gonadotropina, glumitocina, lipotropina, oxitocina, prolactina, tiotropina, vasopresina y vasotocina. Otras hormonas peptídicas incluyen bradiquinina (quinina-9), calcitonina, gastrina, glucagón, proangiotensina, secretina, somatomedina, un péptido similar al glucagón (GLP-1 y
10 GLP-2), y paratirina [1-34].

Los péptidos para activación de las células T y B se pueden utilizar para tratar una enfermedad autoinmune, incluyendo uveítis, inducida por colágeno, artritis reumatoide y adyuvante, tiroiditis, miastenia grave, esclerosis múltiple y diabetes. Los ejemplos de estos péptidos son interleucinas (referenciadas en Aulitzky, WE; Schuler, M; Peschel, C; Huber, C; interleukins. Clinical pharmacology and therapeutic use. Drugs. 48 (5): 667 - 77, 1994
15 noviembre) y citoquinas (referenciadas en Peters, M.; Actions of cytokines on the immune response and viral interactions: an overview. Hepatology. 23 (4): 909 - 16, 1996 abril).

La encefalina y análogos, agonistas y antagonistas se pueden utilizar para tratar el SIDA, ARC, y el cáncer, la modulación del dolor, las enfermedades de Huntington y de Parkinson.

20 LHRH y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar tumores prostáticos y fisiopatología reproductiva, incluyendo cáncer de mama y la infertilidad.

Los péptidos y peptidomiméticos que se dirigen a enzimas cruciales, oncogenes o productos de oncogenes, genes supresores de tumores y sus productos, factores de crecimiento y sus correspondientes receptores se pueden utilizar para tratar el cáncer. Ejemplos de estos péptidos se describen en Unger, C. Current concepts of treatment in medical oncology: new anticancer drugs. Journal of Cancer Research & Clinical Oncology. 122 (4): 189 - 98, 1996.

25 El neuropéptido Y y otros polipéptidos pancreáticos, y análogos, agonistas y antagonistas se pueden utilizar para tratar el estrés, la ansiedad, la depresión y las actividades vasoconstrictoras asociadas.

Las gluco-incretinas, incluyendo el polipéptido inhibidor gástrico, el polipéptido insulíntrópico dependiente de la glucosa y el polipéptido 1 similar al glucagón y los análogos, agonistas y antagonistas se pueden utilizar para tratar el tipo II hiperglucemia diabética.

30 El factor natriurético auricular y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva.

La integrina y análogos, agonistas y antagonistas se pueden utilizar para tratar la osteoporosis, la formación de cicatrices, la síntesis ósea, la inhibición de la oclusión vascular, y la inhibición de la invasión tumoral y la metástasis.

35 El glucagón, péptido similar al glucagón 1 y análogos, agonistas y antagonistas se puede utilizar para tratar las emergencias cardiovasculares causadas por la diabetes.

Los péptidos antitrombóticos y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. Ejemplos de estos péptidos RGD, D-Phe-Pro-Arg y otros nombrados se describen en Ojima L; Chakravarty S.; Dong Q. Antithrombotic agents: from RGD to peptide mimetics. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 3 (4): 337 - 60, 1995.

40 Citoquinas/interleuquinas y análogos, agonistas y antagonistas se pueden utilizar para tratar una enfermedad inflamatoria, una disfunción de respuesta inmune, la hematopoyesis, la micosis fungoide, la anemia aplásica, trombocitopenia, y el melanoma maligno. Ejemplos de estos péptidos son las interleuquinas, referenciadas en Aulitzky et al. y Peters et al.

45 La endotelina y análogos, agonistas y antagonistas se pueden utilizar para tratar la hipertensión arterial, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, condiciones de conmoción, insuficiencia renal, asma y vasoespasmo.

Hormonas natriuréticas y análogos, agonistas y antagonistas se pueden utilizar para tratar una enfermedad cardiovascular y la insuficiencia renal aguda. Ejemplos de estos péptidos son mencionados y descritos en Espiner, E. A.; Richards, A. M.; Yandle, T. G.; Nicholls, M. G.; Natriuretic hormones. Endocrinology & Metabolism Clinics of

North America. 24 (3): 481 - 509, 1995.

- 5 Los péptidos que activan o inhiben la tirosina quinasa, o se unen a los péptidos que activan o inhiben a TK y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar leucemias mielógena crónica y linfocítica aguda, cánceres de ovario y de mama y otras enfermedades asociadas a la tirosina quinasa. Ejemplos de estos péptidos se describen en Smithgall, T. E.; SH2 y SH3 domains: potential targets for anti-cancer drug design. *Journal of Pharmacological & Toxicological Methods*. 34 (3): 125 - 32, 1995.
- Inhibidores, análogos, agonistas y antagonistas de renina se pueden utilizar para tratar una enfermedad cardiovascular, incluyendo hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva. Ejemplos de estos péptidos se describen en Rosenberg, S. H.; Renin inhibition. *Cardiovascular Drugs & Therapy*. 9 (5): 645 - 55, 1995.
- 10 Inhibidores, análogos, agonistas y antagonistas de la enzima convertidora de angiotensina se puede utilizar para tratar una enfermedad cardiovascular, incluyendo la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva.
- Los péptidos que activan o inhiben tirosina fosforilasas se pueden utilizar para tratar enfermedades cardiovasculares. Ejemplos de estos péptidos se describen en Srivastava, A. K.; Protein tyrosine phosphorylation in cardiovascular system. *Molecular & Cellular Biochemistry*. 149 - 150: 87 - 94, 1995.
- 15 Antivirales basados en péptidos pueden usarse para tratar enfermedades virales. Ejemplos de estos péptidos se describen en Toes, R. E.; Feltkamp, M. C.; Rensing, M. E.; Vierboom, M. P.; Blom, R. J.; Brandt, R. M.; Hartman, M.; Offringa, R.; Melief, C.J.; Kast, W. M.; Cellular immunity against DNA tumor viruses: possibilities for peptide-based vaccines and immune escape. *Biochemical Society Transactions*. 23(3): 692 - 6, 1995.
- 20 El factor liberador de corticotropina y péptidos análogos, agonistas y antagonistas se pueden utilizar para tratar la enfermedad asociada con una CRF alta, es decir, la enfermedad de Alzheimer, anorexia nerviosa, depresión, trastornos de glucagón, artritis y esclerosis múltiple.
- Los agonistas y antagonistas de péptidos de la fórmula de cicatrización de las heridas derivados de plaquetas (PDWHF) se pueden utilizar como una terapia para limitaciones del tejido del donante y las restricciones de la cicatrización de heridas en cirugía. Ejemplos de estos péptidos se describen en Rudkin, G. H.; Miller, T. A.; Growth factors in surgery. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 97(2): 469 - 76, 1996.
- 25 Los inhibidores del fibrinopéptido, fibronectina y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar la metástasis (es decir, inhibición de la enzima, migración de células tumorales, invasión y metástasis).
- Los análogos, agonistas y antagonistas de quimioquinas (tipos de citoquinas, incluyendo la interleuquina-8, RANTES, y el péptido quimiotáctico de monocitos) se pueden utilizar para tratar la artritis, hipersensibilidad, angiogénesis, enfermedad renal, glomerulonefritis, inflamación y hematopoyesis.
- 30 Los inhibidores de la endopeptidasa neutra y análogos, agonistas y antagonistas pueden ser usados para tratar la hipertensión e inflamación. Ejemplos de estos péptidos se describen en Gregoire, J. R.; Sheps, S. G.; Newer antihypertensive drugs. *Current Opinion in Cardiology*. 10 (5): 445 - 9, 1995.
- 35 La sustancia P y los análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar la disfunción del sistema inmune, transmisión / percepción del dolor y en los reflejos y comportamientos autónomos.
- La hormona estimuladora de alfa-melanocitos y análogos, agonistas y antagonistas se puede utilizar para tratar el SIDA, artritis reumatoide, e infarto de miocardio.
- La bradiquinina (BK) y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar enfermedades inflamatorias (edema, etc.), asma, reacciones alérgicas (rinitis, etc.), usos anestésicos y choque séptico.
- 40 La secretina puede ser utilizada para tratar las emergencias cardiovasculares.
- GnRH y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar tumores de mama y de próstata dependientes de hormonas.
- La somatostatina y sus análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar tumores neuroendocrinos del intestino.
- 45 La gastrina, el péptido liberador de gastrina y análogos, agonistas y antagonistas se puede utilizar como un

adyuvante para la quimioterapia o la cirugía en el cáncer de pulmón de células pequeñas y otros tumores malignos, o para tratar enfermedades respiratorias alérgicas, asma y rinitis alérgica.

- 5 Los análogos, agonistas y antagonistas de péptidos sintéticos derivados de laminina se pueden utilizar para tratar el crecimiento de células tumorales, la angiogénesis, los estudios de regeneración, la vascularización del ojo con la diabetes, y la isquemia. Ejemplos de estos péptidos se describen en Kleinman, H. K.; Weeks, B. S.; Schnaper, H. W.; Kibbey, M. C.; Yamamura, K.; Grant, D. S.; The laminins: a family of basement membrane glycoproteins important in cell differentiation and tumor metastases. *Vitamins & Hormones*. 47: 161 - 86, 1993.

- 10 Las defensinas, corticostatinas, dermaseptinas, mangaininas, y otros péptidos antibióticos (antibacterianos y antimicrobianos) y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar infecciones, inflamación de los tejidos y la regulación endocrina.

La vasopresina y análogos, agonistas y antagonistas se pueden utilizar para tratar los trastornos neurológicos, el estrés y diabetes insípida.

La oxitocina y los análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar trastornos neurológicos y para inducir el parto.

- 15 Los péptidos relacionados con ACTH y análogos, agonistas y antagonistas se pueden utilizar como agentes de neuropatía desmielinizante periférica neurotrófica, neuroprotectora.

El péptido beta-amiloide y los análogos, agonistas y antagonistas pueden ser usados para tratar la enfermedad de Alzheimer.

- 20 El factor de crecimiento epidérmico, receptor, y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar la enterocolitis necrotizante, el síndrome de Zollinger-Ellison, la ulceración gastrointestinal, colitis, y atroficarcinomas microvillus congénitos.

Las moléculas de adhesión de leucocitos y sus ligandos, y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar aterosclerosis, inflamación. Ejemplos de estos péptidos se describen en Barker, J. N.; Adhesion molecules in cutaneous inflammation. *Ciba Foundation Symposium*. 189: 91 - 101.

- 25 Los péptidos que enlazan el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y análogos, agonistas y antagonistas se puede utilizar para tratar enfermedades inmunomoduladoras, inmunodisfuncionales, autoinmunes y también se utilizan para sus correspondientes terapias. Ejemplos de estos péptidos se describen en Appella, E.; Padlan, E. A.; Hunt, D. F.; Analysis of the structure of naturally processed peptides bound by class I and class II major histocompatibility complex molecules. *EXS*. 73: 105 - 19, 1995.

- 30 El factor de liberación de corticotropina se puede utilizar para tratar trastornos neurológicos.

Las neurotrofinas (incluyendo el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el factor de crecimiento nervioso, y la neurotrofina 3) y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar trastornos neurológicos.

- 35 Los péptidos activadores de células T citotóxicas se pueden utilizar para tratar enfermedades infecciosas y cáncer. Ejemplos de estos péptidos se describen en: Chesnut R. W.; Sette, A.; Celis, E.; Wentworth, P.; Kubo, R. T.; Alexander, J.; Ishioka, G.; Vitiello, A.; Grey, H. M.; Design and testing of peptide-based cytotoxic T-cell-mediated immunotherapeutics to treat infectious diseases and cancer. *Pharmaceutical Biotechnology*. 6: 847 - 74, 1995.

- 40 Los inmunógenos peptídicos para la prevención del VIH-1 e infecciones retrovirales causadas por HTLV-I pueden ser utilizados para tratar el SIDA. Ejemplos de estos péptidos se describen en Hart, M. K.; Palker, T. J.; Haynes, B. F.; Design of experimental synthetic peptide immunogens for prevention of HIV-1 and HTLV-I retroviral infections. *Pharmaceutical Biotechnology*. 6: 821 - 45, 1995.

La galanina y análogos, agonistas y antagonistas pueden ser usados para tratar la enfermedad de Alzheimer, depresión, trastornos de alimentación, dolor crónico, la prevención del daño isquémico, y modulación de la hormona de crecimiento.

- 45 Las taquiquininas (neuroquinina A y neuroquinina B) y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar la transmisión / percepción del dolor y en los reflejos y comportamientos autónomos.

Los péptidos que contienen RGD se pueden utilizar para tratar diversas enfermedades que participan en la adhesión celular, antitrombóticos, y la insuficiencia renal aguda.

Los péptido de crecimiento osteogénico y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar como tratamiento de la pérdida ósea sistémica. Ejemplos de estos péptidos se describen en Bab IA. Regulatory role of osteogenic growth peptide in proliferation, osteogenesis, and hemopoiesis. Clinical Orthopaedics & Related Research. (313): 64 - 8, 1995.

- 5 La hormona paratiroidea, el péptido relacionado con la hormona paratiroidea y los análogos, agonistas y antagonistas se puede utilizar para tratar enfermedades que afectan a la homeostasis del calcio (hipercalcemia), el metabolismo óseo, la enfermedad vascular, y la aterosclerosis.

La calidina y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar la lesión o inflamación de tejido y las condiciones patológicas de señalización del dolor del SNC.

- 10 Vacunas de péptidos receptores de células T y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar en inmunoterapia. Ejemplos de estos péptidos se describen en Brostoff, S. W.; T cell receptor peptide vaccines as immunotherapy. Agents & Actions - Supplements. 47: 53 - 8, 1995.

El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y los análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar trastornos hiperproliferativos no neoplásicos, terapia para limitaciones del tejido del donante y las limitaciones de cicatrización de heridas en cirugía.

- 15

La amilina, péptidos relacionados con el gen de la calcitonina (CGRP) y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar la diabetes dependiente de insulina.

El polipéptido intestinal vasoactivo y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar enfermedades alérgicas respiratorias, asma y rinitis alérgica, y el control nervioso de las funciones reproductivas.

- 20 La hormona liberadora de la hormona del crecimiento y los análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar la deficiencia de hormona de crecimiento y la inmunomodulación.

Los péptidos que inhiben la proteasa del VIH pueden ser utilizados para tratar el SIDA. Ejemplos de estos péptidos se describen en Bugelski, P. J.; Kirsh, R.; Hart, T. K.; HIV protease inhibitors: effects on viral maturation and physiologic function in macrophages. Journal of Leukocyte Biology. 56 (3): 374 - 80, 1994.

- 25 Los péptidos del fragmento activo de timopoyetina y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar infecciones de la artritis reumatoide y viral.

Cecropinas y análogos, agonistas y antagonistas pueden ser utilizados como antibacterianos.

La hormona que libera la tiroides y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar una lesión y un choque de la médula espinal.

- 30 La eritropoyetina y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar la anemia.

El factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptor y análogos, agonistas y antagonistas pueden usarse como estimulación para la formación ósea, así como utilizados como tratamiento para el sarcoma de Kaposi, regeneración neuronal, crecimiento de la próstata, inhibición del crecimiento tumoral y angiogénesis.

El factor de células madre y los análogos, agonistas y antagonistas pueden ser usados para tratar anemias.

- 35 Los péptidos de fragmentos GP120, GP160, CD4 y análogos, agonistas y antagonistas se puede utilizar para tratar el SIDA.

El factor de crecimiento del tipo de la insulina, receptor, y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar el cáncer de mama y otros cánceres, diabetes mellitus no insulino dependiente, la proliferación celular, la apoptosis, la hematopoyesis, el SIDA, los trastornos del crecimiento, osteoporosis, y resistencia a la insulina.

- 40 Los factores estimulantes de colonias (el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos, el factor estimulador de colonias de granulocitos y el factor estimulador de colonias de macrófagos y los análogos, agonistas y antagonistas pueden ser usados para tratar anemias.

La kentsina y análogos, agonistas y antagonistas pueden ser utilizados para la inmunomodulación.

- El péptido de activación de linfocitos y análogos, agonistas y antagonistas se pueden utilizar para la inmunomodulación. Ejemplos de estos péptidos se describen en Loleit, M.; Deres, K.; Wiesmüller, K. H.; Jung, G.; Eckert, M.; Bessler, W. G; Biological activity of the Escherichia coli lipoprotein: detection of novel lymphocyte activating peptide segments of the molecule and their conformational characterization. Biological Chemistry Hoppe-Seyler. 375 (6): 407 - 12, 1994 junio
- 5 La tuftsin y análogos, agonistas y antagonistas se pueden utilizar para la inmunomodulación.
- La prolactina y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar enfermedades reumáticas, el lupus eritematoso sistémico, hiperprolactemia.
- 10 La angiotensina II y el(los) receptor(es) y análogos, agonistas y antagonistas pueden ser usados para tratar la hipertensión, la regulación hemodinámica, trastornos neurológicos, nefropatías diabéticas, RVH inducida por aortoarteritis, hiperaldosteronismo, efectos cardiovasculares inducidos por metales pesados, diabetes mellitus y disfunción de la tiroides.
- La dinorfina y análogos, agonistas y antagonistas se pueden utilizar para tratar trastornos neurológicos, el manejo del dolor, algesia, lesión de la médula espinal y epilepsia.
- 15 La calcitonina, y los análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar trastornos neurológicos, disfunción del sistema inmune, la homeostasis del calcio, y osteoporosis.
- El polipéptido que activa la adenilato ciclasa de la pituitaria puede desempeñar un papel en el crecimiento, los roles de vasoactividad de transducción de señales, el papel exacto en enfermedades aún no determinadas.
- 20 La colecistoquinina y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar trastornos de la alimentación, trastornos de pánico, y las propiedades antiopioides.
- La pepstatina y sus análogos, agonistas y antagonistas pueden utilizar una pepsina y un inhibidor de la proteasa del VIH (SIDA).
- La bestatina y sus análogos, agonistas y antagonistas pueden ser usados para tratar la distrofia muscular, contra el cáncer, contra la leucemia, como moduladores de la respuesta inmune, y la leucemia no linfocítica aguda.
- 25 La leupeptina y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar como un inhibidor de proteasa, un papel exacto en enfermedades aún no determinadas.
- La hormona luteinizante y la hormona liberadora y análogos, agonistas y antagonistas pueden ser usados como un contraceptivo contra la infertilidad masculina.
- La neurotensina y análogos, agonistas y antagonistas se pueden utilizar como agentes antipsicóticos y analgésicos.
- 30 La motilina y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para el control del vaciado gástrico.
- La insulina y sus análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar la diabetes.
- El factor de crecimiento transformante (TGF) y análogos, agonistas y antagonistas se pueden utilizar para la proliferación y diferenciación celular, el tratamiento del cáncer, inmunorregulación, terapia para las limitaciones del tejido del donante, y las limitaciones de cicatrización de heridas en cirugía.
- 35 Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) y análogos, agonistas y antagonistas se pueden utilizar como terapia para las limitaciones del tejido del donante, la osteogénesis, y las limitaciones de la cicatrización de heridas en cirugía.
- La bombesina y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para prevenir la proliferación de células tumorales, modulación de la alimentación, y las funciones neuroendocrinas.
- 40 El glucagón, péptido tipo 1 similar a Degradati y análogos, agonistas y antagonistas se puede utilizar para tratar emergencias cardiovasculares por diabetes.
- La pancreastatina, cromograninas A, B y C y los análogos, agonistas y antagonistas - condiciones asociadas con la inhibición de la secreción de insulina, la secreción pancreática exocrina y la secreción de ácidos gástricos, y la

estimulación de la secreción de Degradati.

Las endorfinas y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar trastornos neurológicos, aliviar el dolor, el tratamiento de abuso de opiáceos, la obesidad y la diabetes. Ejemplos de estos péptidos son mencionados y descritos en Dalayeun, J. F.; Nores, J. M.; Bergal, S.; Physiology of beta-endorphins. A close-up view and a review of the literature. Biomedicine & Pharmacotherapy. 47 (8): 311 - 20, 1993.

Varios péptidos opioides, incluyendo (pero sin limitarse a) el péptido adrenal E, el fragmento de la caseína alfa, casomorfina beta, dermorfina, kiotorfina, neuropéptido FF de metofamida (NPFF), factor inhibidor de los melanocitos, y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar trastornos neurológicos, aliviar el dolor, así como para el tratamiento de abuso de opiáceos.

La vasotocina y análogos, agonistas y antagonistas pueden utilizarse para los usos clínicos que se determinen.

La proteína quinasa C y los inhibidores y análogos, agonistas y antagonistas pueden ser usados para tratar el cáncer, la apoptosis, la función del músculo liso, y la enfermedad de Alzheimer. Ejemplos de estos péptidos son mencionados y descritos en Philip, P. A.; Harris, A. L.; Potential for protein kinase C inhibitors in cancer therapy. Cancer Treatment & Research. 78: 3 - 27, 1995.

El amiloide, la fibrina amiloide, fragmentos y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar enfermedades neurodegenerativas y diabetes.

La calpaína y otras proteínas inhibidoras de la calmodulina y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar trastornos neurodegenerativos, isquemia cerebral, cataratas, isquemia miocárdica, distrofia muscular y agregación plaquetaria.

La caribdotoxina, Apamina y análogos, agonistas y antagonistas se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y dolor y la isquemia cerebral.

La fosfolipasa A2 y los péptidos inhibidores / activadores del receptor y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar la pancreatitis aguda, cáncer pancreático, trauma abdominal, y la inflamación, por ejemplo, sepsis, infecciones, pancreatitis aguda, diversas formas de artritis, cáncer, complicaciones del embarazo y estados postoperatorios.

Las proteínas inhibidoras y activadoras del canal de potasio y análogos, agonistas y antagonistas se puede utilizar para tratar diversas enfermedades. Ejemplos de estos péptidos se describen en Edwards, G.; Weston, A. H.; Pharmacology of the potassium channel openers. Cardiovascular Drugs & Therapy. 9 Suppl: 185 - 93, 1995 marzo

Los activadores, inhibidores de la IgG y análogos, agonistas y antagonistas se pueden usar para tratar enfermedades autoinmunes y disfunciones inmunes. Ejemplos de estos péptidos se describen en Mouthon, L.; Kaveri, S. V.; Spalter, S. H.; Lacroix-DESMAZES, S.; Lefranc, C; Desai, R.; Kazatchkine, M. D.; Mechanisms of action of intravenous immune globulin in immune-mediated diseases. Clinical & Experimental Immunology. 104 Suppl 1: 3 - 9, 1996.

La endotoxina y los inhibidores y análogos, agonistas y antagonistas se pueden utilizar para disminuir el gasto cardíaco, la hipotensión sistémica, la disminución del flujo sanguíneo y el suministro de O₂ a los tejidos, la vasoconstricción pulmonar intensa y la hipertensión, la broncoconstricción, el aumento de la permeabilidad, el edema pulmonar, las desigualdades de perfusión con respecto a la ventilación, hipoxemia, y hemoconcentración. Ejemplos de estos péptidos se mencionan y se describen en Burrell, R; Human responses to bacterial endotoxin. Circulatory Shock. 43 (3): 137 - 53, 1994 Julio.

Las sustancias que son capaces de promover el crecimiento y la supervivencia de células y tejidos o aumentar el funcionamiento de las células, o precursores metabólicos de los mismos también son agentes biológicamente activos útiles, por ejemplo, una sustancia promotora del crecimiento de nervios tal como un gangliósido o un factor de crecimiento de nervios; un agente promotor del crecimiento de tejidos blandos y duros tal como la fibronectina (FN), la hormona de crecimiento humana (HGH), un factor estimulante de colonias, una proteína morfogénica ósea, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGP), el factor de crecimiento derivado de la insulina (IGF-I, IGF-II), el factor alfa de crecimiento transformante (TGF-I), el factor beta de crecimiento transformante (TGF-β), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), o la interleuquina-1 (IL-1); un agente osteoinductivo o sustancia promotora del crecimiento óseo tal como astillas de hueso, o material óseo desmineralizado y liofilizado; agentes antineoplásicos tales como metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, adriamicina, vinblastina, cisplatino, anticuerpos específicos de tumores conjugados con toxinas o el factor de necrosis tumoral (TNF).

- Otras sustancias útiles incluyen hormonas tales como progesterona, testosterona y hormona estimulante del folículo (FSH) (control de la natalidad, mejoramiento de la fertilidad), insulina o somatotrofinas; antihistamínicos como difenhidramina o clorfenclamina; agentes cardiovasculares tales como digitalis, nitroglicerina, papaverina, o estreptoquinasa; agentes antiulcerosos tales como el clorhidrato de cimetidina o yoduro de isopropamida;
- 5 broncodilatadores tales como sulfato de metaproteral, o aminofilina; vasodilatadores tales como teofilina, niacina o minoxidil; agentes del sistema nervioso central, como un tranquilizante, agentes bloqueadores β -adrenérgicos, o la dopamina; agentes antipsicóticos como risperidona, olanzapina; antagonistas narcóticos como naltrexona, naloxona o la buprenorfina.
- 10 Los análogos de hormonas de péptidos y proteínas se pueden sintetizar para ser de acción más prolongada o mostrar mayor actividad que el péptido de origen natural. La composición de la presente invención es adecuada como un sistema de suministro de liberación controlada para tales análogos sintetizados. Los ejemplos incluyen exendina-3 y exendina-4 que son análogos del GLP (péptido similar al glucagón).
- 15 Otra clase de agentes bioactivos que tienen un grupo nucleofílico es la de los nucleótidos, oligonucleótidos, polinucleótidos y los correspondientes nucleósidos y ácidos nucleicos. Estas moléculas tienen funciones bioactivas tales como las de los agentes antivirales, agentes antibacterianos, agentes anticancerígenos, agentes antisentido, por medio de sondas y similares. Los ejemplos incluyen AZT, aminouracilo, carbovir, aciclovir, valaciclovir metotrexato, nucleósidos de purina y pirimidina tales como L-desoxinucleósidos (las formas nativas son D-desoxinucleósidos), sus derivados de profármaco tales como β -L-2'-desoxitimidina (LdT) y β -L-2'-desoxicitidina (PMA) se describen en las solicitudes de patente PCT WO 00/09531 y WO 01/96353.
- 20 Los agentes bioactivos como pequeñas moléculas con grupos nucleofílicos incluyen agentes anabólicos, antiácidos, agentes antiasmáticos, agentes antiolesterolémicos y antilípidos, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidiarreicos, antieméticos, agentes antiinfecciosos incluyendo agentes antibacterianos y antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, agentes antimaníacos, agentes antimetabolitos, antináuseas, agentes antineoplásicos, agentes antiobesidad, agentes antipiréticos y analgésicos, agentes antiespasmódicos, agentes antitrombóticos, agentes antitusivos, agentes antiuricémicos, agentes antianginales, antihistamínicos, supresores del apetito, productos biológicos, dilatadores cerebrales, dilatadores coronarios, broncodilatadores, agentes citotóxicos, descongestionantes, diuréticos, agentes de diagnóstico, agentes eritropoyéticos, expectorantes, sedantes gastrointestinales, agentes hiperglucémicos, hipnóticos, agentes hipoglicémicos, agentes inmunomoduladores,
- 25 resinas de intercambio iónico, laxantes, suplementos minerales, agentes mucolíticos, fármacos neuromusculares, vasodilatadores periféricos, psicotrópicos, sedantes, estimulantes, agentes tiroideos y antitiroideos, agentes de crecimiento tisular, relajantes uterinos, vitaminas o materiales antigénicos.
- 30 Los agentes biológicamente activos también incluyen inhibidores de andrógenos, aminopolisacáridos, factores de crecimiento, hormonas, factores antiangiogénesis, dextrometorfano, bromhidrato de dextrometorfano, noscapina, citrato de carbetapentano, clorhidrato de clofedanol, maleato de clorfeniramina, tartrato de fenindamina, maleato de pirilamina, succinato de doxilamina, citrato de feniltoloxamina, fenilefrina, clorhidrato de fenilpropanolamina, clorhidrato de pseudoefedrina, efedrina, fosfato de codeína, sulfato de codeína, morfina, suplementos minerales, colestiramina, N-acetilprocainamida, acetaminofén, aspirina, ibuprofeno, clorhidrato de fenil propanolamina, cafeína, guaifenesina, péptidos, polipéptidos, proteínas, aminoácidos, hormonas, interferones, citoquinas, y vacunas que tienen grupos nucleofílicos.
- 35 También se incluyen fármacos peptídicos, fármacos proteicos, materiales desensibilizantes, antígenos, agentes antiinfecciosos tales como antibióticos, agentes antimicrobianos, antiviral, antibacterianos, antiparasitarios, sustancias antifúngicas y combinación de los mismos, antialérgicos, esteroides androgénicos, descongestionantes, hipnóticos, agentes antiinflamatorios esteroideos, anticolinérgicos, simpaticomiméticos, sedantes, mióticos, energizantes psíquicos, tranquilizantes, vacunas, estrógenos, progestágenos, agentes humorales, prostaglandinas,
- 40 analgésicos, antiespasmódicos, antimaláricos, antihistamínicos, agentes cardioactivos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes contra el Parkinson, agentes antihipertensivos, agentes bloqueadores β -adrenérgicos, agentes nutricionales y alcaloides de benzofenantridina. El agente puede ser además una sustancia capaz de actuar como un estimulante, sedante, hipnótico, analgésico, anticonvulsivo, y similares.
- 45 Ejemplos de agentes biológicamente activos que son útiles incluyen sustancias capaces de prevenir una infección sistémicamente en un animal o localmente en el sitio del defecto, por ejemplo, agentes antiinflamatorios tales como hidrocortisona o prednisona; agentes antibacterianos tales como penicilina, cefalosporinas, bacitracina, tetraciclina, doxiciclina, gentamicina, quinolinas, neomicina, clindamicina, kanamicina, o metronidazol; agentes antiparasitarios tales como quinacrina, cloroquina o vidarabina; agentes antifúngicos tales como nistatina; agentes antivirales tales como aciclovir, ribavirina, o interferones; agentes analgésicos como el acetaminofén, ibuprofeno, naproxeno,
- 50 piroxicam, flurbiprofeno, o morfina; anestésicos locales tales como cocaína, lidocaína, bupivacaína y benzocaína; inmunógenos (vacunas) para estimular anticuerpos contra hepatitis, gripe, sarampión, rubéola, tétanos, poliomyelitis y rabia; péptidos tales como acetato de leuprolida (un agonista de LH-RH), nafarelina, o ganirelix.
- 55

Otros agentes bioactivos que contienen un grupo nucleofílico incluyen agentes antipsicóticos como la ziprasidona, resperadona y olanzepina; agentes antimigraña tales como sumatriptán y la dihidroergotamina; agentes analgésicos como la morfina, oximorfona, bupivacaína, sufentanilo, y fentanilo; antagonistas narcóticos como la naloxona y la naltrexona; agentes antineoplásicos tales como la doxorubicina y mitocicina; y agentes antimicrobianos tales como doxiciclina, amikacina, estreptomycin y ciprofloxacina.

En una forma de realización preferida de la invención, el agente bioactivo que contiene un grupo funcional nucleofílico es octreotida o acetato de octreotida. La octreotida o su forma de sal, acetato de octreotida, es un análogo sintético de la hormona somatostatina natural con efectos farmacológicos similares pero más prolongados. Es un octapéptido cíclico y es conocido químicamente como L-cisteinamida, D-fenilalanil-L-cisteinil-L-fenilalanil-D-triptofil-L-lisil-L-treonil-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)propil]-, (2->7)-disulfuro cíclico; [R-(R*,R*)]. Preferiblemente, la concentración de octreotida o del acetato de octreotida en el sistema de liberación es de aproximadamente 1% hasta aproximadamente 25% en peso del sistema de suministro total, más preferiblemente la concentración es de aproximadamente 5% hasta aproximadamente 15% en peso del sistema de suministro. Expresado como la dosis suministrada dentro de un implante, preferiblemente la dosis de octreotida suministrada es de aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg, más preferiblemente de aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 50 mg.

Otra realización preferida de la invención es un sistema de suministro que contiene GHRP-1 (péptido de liberación de la hormona de crecimiento). GHRP-1 es un péptido de siete aminoácidos que contiene una lisina y un triptófano. En una realización preferida, la concentración de GHRP-1 en el sistema de suministro es de aproximadamente 50 mg/ml hasta aproximadamente 150 mg/ml. Preferiblemente, la cantidad suministrada de GHRP-1 a un sujeto humano para una liberación controlada durante un período de al menos 30 días es de aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 150 mg, más preferiblemente la cantidad suministrada es de aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 100 mg.

La solubilidad del agente bioactivo en los componentes del sistema de suministro puede ser variada. El agente bioactivo puede ser completamente soluble en los componentes a fin de proporcionar un sistema de suministro homogéneo. El agente bioactivo puede ser, alternativamente, insoluble en los componentes del sistema de suministro a fin de formar una suspensión o dispersión con el sistema de suministro. Además, el agente bioactivo puede ser soluble en los componentes del sistema de suministro y el sistema de suministro puede ser formulado con una cantidad de agente bioactivo que causa su saturación en el sistema de suministro de modo que está presente agente bioactivo no disuelto adicional en la suspensión o dispersión.

Asociado de estabilización

El sistema de suministro de la invención incluye un asociado de estabilización para combinar o interactuar con el agente bioactivo con el fin de estabilizar el rendimiento del polímero termoplástico. La adición de un asociado de estabilización a los otros componentes del sistema de suministro producirá un sistema de suministro que tiene suficiente estabilidad en la práctica después de la combinación para proporcionar un sistema de suministro físicamente consistente y controlable para la colocación en el tejido vivo. La presencia de un asociado de estabilización proporciona un sistema de suministro que tras la colocación en un tejido proporcionará implantes consistentes y controlables para la liberación continuada de los agentes bioactivos. Más específicamente, un asociado de estabilización servirá para reducir al menos en cierta medida, la interacción entre el polímero termoplástico y un agente bioactivo que contenga un grupo funcional nucleofílico.

El efecto de la presencia de un aditivo de estabilización se puede medir por la estabilidad del peso molecular promedio del polímero después de la composición del sistema de suministro. Bajo la influencia del aditivo de estabilización, el sistema de suministro puede presentar una disminución del peso molecular promedio del polímero que es sustancialmente menor que la exhibida por un sistema correspondiente sin el aditivo de estabilización. Por ejemplo, sin el aditivo de estabilización, una composición fluida puede exhibir una disminución en el peso molecular promedio del polímero de hasta 50 por ciento durante un período de 10 a 20 horas. En presencia del aditivo de estabilización, una composición fluida puede exhibir una disminución en el peso molecular promedio del polímero de hasta 15 por ciento durante un período de 5 a 10 días. En otras realizaciones, la disminución máxima en el peso molecular promedio del polímero puede ser similar para las composiciones capaces de fluir con y sin el aditivo de estabilización, pero mientras que la composición fluida sin el aditivo de estabilización puede lograr esa reducción del peso promedio del polímero durante un período de 1 a 2 días, la composición fluida con el aditivo de estabilización puede lograr esa reducción del peso promedio del polímero durante un período de 2 a 3 semanas.

El efecto también se puede medir por una reducción de la ráfaga inicial del agente bioactivo desde el implante colocado en el tejido. Además, el efecto beneficioso de la presencia de un asociado de estabilización se puede medir mediante la liberación controlada durante un período sostenido del agente bioactivo desde el implante colocado en el tejido. El asociado de estabilización comprende un ácido policarboxílico, un ácido polifosfórico, o un ácido polisulfónico. Sin embargo, también pueden estar presentes otros agentes de estabilización.

Asociados de estabilización adecuados para la composición de la invención incluyen ácidos orgánicos carboxílicos, ácidos fosfóricos, y ácidos sulfónicos. Estos ácidos orgánicos incluyen ácidos polipróticos y ácidos monopróticos que tienen longitudes de cadena mayores que aproximadamente 6 átomos de carbono de manera que el complejo del agente bioactivo y el ácido monoprótico del asociado de estabilización forman un precipitado. Sorprendentemente, los ácidos monopróticos de menos de 6 carbonos de longitud no actúan para prevenir la degradación del polímero termoplástico en presencia del agente bioactivo nucleofílico. Ácido acético, ácido butírico y el ácido láctico son ejemplos de tales ácidos monopróticos que no funcionan.

Los ácidos carboxílicos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a ácidos monocarboxílicos de alrededor de 6 a 100 átomos de carbono, así como ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos, ácidos tetracarboxílicos y ácidos pentacarboxílicos que tienen de 2 a 100 átomos de carbono. Estos ácidos carboxílicos pueden ser saturados, insaturados, aromáticos (arilo o arilalquilo) y de estructura carbonada lineal o ramificada; y pueden estar no sustituidos por grupos distintos de hidrógeno u oxígeno, u opcionalmente sustituidos por grupos tales como halo, nitro, y similares. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, ácido adípico, biotina, ácido butiloctanoico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido glutárico, ácido cítrico, ácido edético, ácido itacónico, ácido fumárico, ácido glucárico, ácido málico, ácido malónico, ácido maleico, ácido sebácico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido undecanoico, ácido undecilénico, ácido pimélico, ácido succínico, ácido octadecanoico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido isoesteárico, ácido 1,8-naftálico dicarboxílico, ácido ftálico, y ácidos mono o policarboxílicos similares. Ácidos carboxílicos orgánicos adecuados pueden usarse solos o en combinación. Los ácidos monocarboxílicos utilizados de acuerdo con la invención formarán precipitados con el agente bioactivo.

Ácidos fosfóricos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a ácidos monofosfóricos de aproximadamente 6 a 100 átomos de carbono, así como ácidos difosfóricos, ácidos trifosfóricos, ácidos tetrafosfóricos y ácidos pentafofosfóricos que tienen de 2 a 100 átomos de carbono. Estos ácidos fosfóricos orgánicos pueden ser saturados, insaturados, aromáticos y lineales o ramificados en la estructura carbonada; y puede estar no sustituidos por grupos distintos de hidrógeno u oxígeno, u opcionalmente sustituidos con grupos tales como halo, nitro, y similares. También se incluyen los ésteres fosfóricos parciales que tienen al menos un grupo fosfórico ácido. Los grupos esterificantes incluyen alquilo de 1 a 10 carbonos arilo de 6 a 18 átomos de carbono y arilalquilo de 7 a 26 átomos de carbono. Los ácidos monofosfóricos usados de acuerdo con la invención formarán precipitados con el agente bioactivo.

Los ácidos sulfónicos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a ácidos monosulfónicos de aproximadamente 6 a 100 átomos de carbono, así como ácidos disulfónicos, ácidos trifosfóricos, ácidos tetrafosfóricos y ácidos pentafofosfóricos que tienen de 2 a 100 átomos de carbono. Estos ácidos orgánicos sulfónicos pueden ser saturados, insaturados, aromáticos y lineales o ramificados en la estructura carbonada; y puede estar no sustituidos por grupos distintos de hidrógeno u oxígeno, u opcionalmente sustituidos con grupos tales como halo, nitro, y similares. También se incluyen los ésteres sulfónicos parciales que tienen al menos un grupo sulfónico ácido. Los grupos esterificantes incluyen alquilo de 1 a 10 carbonos, arilo de 6 a 18 átomos de carbono y arilalquilo de 7 a 26 átomos de carbono. Los ácidos monosulfónicos usados de acuerdo con la invención formarán precipitados con el agente bioactivo.

En una realización de la invención, el asociado de estabilización es un ácido orgánico poliprótico. El ácido orgánico poliprótico puede ser seleccionado a partir de ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido sebácico, y ácido edítico.

La concentración del asociado de estabilización en el sistema de suministro se puede calcular contra la cantidad de agente bioactivo presente. Preferiblemente, la relación entre el asociado de estabilización y el agente bioactivo es de aproximadamente 0,1:1 hasta aproximadamente 10:1 expresada sobre una base molar. Más preferiblemente, la relación entre el asociado de estabilización y el agente bioactivo es de aproximadamente 0,5:1 hasta aproximadamente 2:1 expresado sobre una base molar.

En una realización de la invención, el asociado de estabilización es un ácido carboxílico poliprótico. Los asociados de estabilización preferidos son el ácido cítrico, ácido itacónico, ácido ascórbico, ácido malónico y ácido succínico. Un asociado de estabilización especialmente preferido es el ácido cítrico. La concentración de ácido cítrico en el sistema de suministro es preferiblemente de aproximadamente 0,5% en peso hasta aproximadamente 15% en peso del sistema de suministro, y más preferiblemente de aproximadamente 1% en peso hasta aproximadamente 10% en peso del sistema de suministro. Alternativamente, la concentración de ácido cítrico en el sistema de suministro puede ser determinada sobre una base molar contra la cantidad del agente bioactivo. Preferiblemente, la cantidad de ácido cítrico en el sistema de suministro puede ser de aproximadamente 0,1:1 hasta aproximadamente 10:1 en una relación molar con respecto a la cantidad de agente bioactivo en el sistema de suministro; más preferiblemente, la relación molar es de aproximadamente 0,5:1 hasta aproximadamente 2:1. Lo más preferible, la relación molar de ácido cítrico con respecto al agente bioactivo es de aproximadamente 1:1.

Se puede incorporar un asociado de estabilización en el sistema de suministro combinándolo primero con un agente bioactivo antes de la adición a los otros componentes del sistema de suministro. Un método preferido para preparar el sistema de suministro es combinar primero un asociado de estabilización con un agente bioactivo bajo condiciones que aseguren la interacción molecular antes de la combinación con los otros componentes del sistema de suministro. Un método preferido es disolver el agente bioactivo en un disolvente adecuado y luego añadir el asociado de estabilización para interactuar con o formar un complejo con el agente bioactivo, seguido de la eliminación del disolvente por evaporación, precipitación u otros medios.

En una realización de la invención, el asociado de estabilización es un ácido carboxílico orgánico que no es libremente soluble en agua. Los ejemplos incluyen ácidos grasos de cadena más larga, tales como ácido pimélico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linoléico, ácido láurico, ácido pamoico, ácido isoesteárico, ácido palmítico y similares. Cuando se añade tal ácido graso a una solución acuosa de un agente bioactivo, el ácido graso se puede combinar con el agente bioactivo para formar una sal insoluble en agua del agente bioactivo. La sal precipitada se puede separar de la solución acuosa, por medios adecuados tales como filtración o liofilización. La mezcla resultante del agente bioactivo / asociado de estabilización se puede preparar como una forma estable del agente bioactivo para su uso en implantes de liberación controlada. La mezcla se puede combinar con los otros componentes del sistema de suministro para formar un sistema de suministro estable y consistente para la administración y formación del implante. En una realización de la invención, el asociado de estabilización es un ácido graso tal como ácido oleico y ácido palmoico, y el agente bioactivo acetato de octreótido o GHRP1.

El polímero termoplástico biocompatible, biodegradable

El sistema de suministro incluye un polímero termoplástico biocompatible, biodegradable, que es sustancialmente insoluble en un medio acuoso. Los polímeros termoplásticos biocompatibles, biodegradables, usados de acuerdo con la invención se pueden elaborar de una variedad de monómeros que forman cadenas de polímero o unidades monoméricas unidas por sus grupos de enlace. Estos incluyen polímeros con cadenas poliméricas o cadenas principales que contienen grupos de enlace tales como éster, anhídrido y carbonato. Estos polímeros se forman generalmente por reacción de monómeros de partida que contienen los grupos reactivos que formarán estos grupos funcionales de cadena principal. Por ejemplo, dioles y ácidos dicarboxílicos; ácidos carboxílicos hidroxílicos; o dímeros de lactona y trímeros de ácidos carboxílicos hidroxílicos; es decir, dímeros cíclicos de ácidos hidroxicarboxílicos y trímeros cíclicos de ácidos hidroxicarboxílicos, formarán poliésteres que tienen los grupos de enlace éster. Cualquier monómero alifático, aromático o arilalquilo de partida que tiene los grupos funcionales especificados puede ser usado de acuerdo con la invención para elaborar los polímeros termoplásticos ramificados de la invención, siempre que los polímeros y sus productos de degradación sean biocompatibles. El monómero o monómeros utilizados en la formación del polímero termoplástico pueden ser de una identidad única o múltiple. El polímero termoplástico resultante será un homopolímero formado a partir de un monómero, o un conjunto de monómeros cuando se utilizan un diol y diácido, o un copolímero, terpolímero, o multipolímero formado a partir de dos o más, o tres o más, o más de tres monómeros o conjuntos de monómeros respectivamente. Las especificaciones de biocompatibilidad de tales monómeros de partida son conocidas en la técnica.

Generalmente, el polímero termoplástico biodegradable, biocompatible del sistema de suministro de la presente invención puede ser un polímero lineal o un polímero ramificado o de estrella, o una mezcla de un polímero lineal y un polímero ramificado y / o de estrella. Un polímero termoplástico lineal usado en la presente invención está construido a partir de unidades monoméricas bifuncionales de modo que las cadenas de polímero no tienen puntos de ramificación. Un polímero termoplástico ramificado o de estrella utilizado en la presente invención puede ser al menos trifuncional, o puede ser multifuncional. Este carácter multifuncional proporciona al menos alguna ramificación de la cadena del polímero resultante.

Los polímeros termoplásticos útiles de acuerdo con la invención son sustancialmente insolubles en medios acuosos y fluidos corporales, preferiblemente esencialmente completamente insolubles en tales medios y fluidos. También son capaces de disolverse o dispersarse en disolventes orgánicos seleccionados que tienen un intervalo de solubilidad en agua que va desde completamente solubles en todas las proporciones hasta insolubles en agua. También son biocompatibles.

Los polímeros termoplásticos útiles de acuerdo con la invención pueden tener pesos moleculares promedio que varían desde aproximadamente 1 kilo Dalton (kD) hasta aproximadamente 1000 kD, preferiblemente de aproximadamente 2 kDa hasta aproximadamente 500 kD, más preferiblemente desde aproximadamente 5 kD hasta aproximadamente 200 kD, y lo más preferible desde aproximadamente 5 kD hasta aproximadamente 100 kD. El peso molecular también puede ser indicado por la viscosidad inherente (abreviada como "LV", las unidades están en decilitros/gramo). Generalmente, la viscosidad inherente del polímero termoplástico es una medida de su peso molecular y del tiempo de degradación (por ejemplo, un polímero termoplástico con una viscosidad inherente alta tiene un peso molecular más alto y un mayor tiempo de degradación). Preferiblemente, el polímero termoplástico tiene un peso molecular, como se muestra por la viscosidad inherente, desde aproximadamente 0,05 dL/g hasta aproximadamente 2,0 dL/g (medida en cloroformo), más preferiblemente desde aproximadamente 0,10 dL/g hasta

aproximadamente 1,5 dL/g .

Cuando se utiliza en la composición fluida de la forma de realización de la invención, el polímero termoplástico en combinación con el disolvente orgánico proporciona una viscosidad de la composición fluida que varía desde baja viscosidad, similar a la del agua, hasta una alta viscosidad, similar a la de una pasta, dependiendo del peso molecular y concentración del polímero termoplástico. Típicamente, la composición polimérica incluye alrededor de 10% en peso hasta aproximadamente 80% en peso, más preferiblemente desde aproximadamente 30% en peso hasta aproximadamente 60% en peso de un polímero termoplástico.

En un ejemplo preferido de la invención, el sistema de suministro incluye como polímero termoplástico un polímero poli(láctido-co-glicólido) (PLG). El polímero termoplástico tiene una relación de 50/50 hasta 85/15 de láctido con respecto a glicólido. Este polímero termoplástico tiene una viscosidad inherente de aproximadamente 0,1 dL/g hasta aproximadamente 0,4 dL/g. Preferiblemente, la concentración del polímero PLG es de aproximadamente 10% hasta aproximadamente 60% en peso del sistema de suministro.

Opcionalmente, el sistema de suministro puede contener una combinación de un material no polimérico y una cantidad de un polímero termoplástico. La combinación de material no polimérico y polímero termoplástico puede ser ajustado y diseñado para proporcionar un implante sólido más coherente o un sistema de suministro.

Los materiales no poliméricos útiles en la presente invención son aquellos que son biocompatibles, sustancialmente insoluble en agua y fluidos corporales, y biodegradables y/o bioerosionables dentro del cuerpo de un animal. El material no polimérico puede ser al menos parcialmente solubilizado en un disolvente orgánico. En la composición fluida de la forma de realización del sistema de suministro, los materiales no poliméricos también son capaces de coagularse o solidificarse para formar un implante sólido después de la disipación, dispersión o lixiviación del componente disolvente del sistema de suministro tras el contacto del material no polimérico con un fluido corporal. La matriz de todas las realizaciones del sistema de suministro que incluye un material no polimérico tendrá una consistencia firme que oscila desde gelatinosa hasta impresionable y moldeable, hasta un sólido denso duro.

Los materiales no poliméricos que pueden ser utilizados en el sistema de suministro generalmente incluyen cualquiera que tenga las características anteriores. Ejemplos de materiales no poliméricos útiles incluyen esteroides tales como colesterol, estigmasterol, beta-sitosterol, y estradiol; ésteres de colesterol tales como estearato de colesterol, mono, di y triglicéridos C18-C36, tales como monooleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, monodocosanoato de glicerilo, monomiristato de glicerilo, monodienoato de glicerilo, dipalmitato de glicerilo, didocosanoato de glicerilo, dimiristato de glicerilo, tridocosanoato de glicerilo, trimiristato de glicerilo, tridecanoato de glicerilo, triestearato de glicerilo y mezclas de los mismos; ésteres de ácidos grasos de sacarosa tales como diestearato de sacarosa y palmitato de sacarosa; ésteres de ácidos grasos de sorbitán, tales como monoestearato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán y triestearato de sorbitán; alcoholes grasos C16-C18 tales como alcohol cetílico, alcohol mirístico, alcohol estearílico, y alcohol cetosteárico; ésteres de alcoholes grasos y ácidos grasos tales como palmitato de cetilo y palmitato de cetearilo; anhídridos de ácidos grasos tales como anhídrido esteárico; fosfolípidos incluyendo fosfatidilcolina (lecitina), fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, y lisoderivados de los mismos; esfingosina y derivados de los mismos; esfingomielinas tales como estearil, palmitoil, y tricosanil esfingomielinas; ceramidas tales como ceramidas de estearilo y palmitoil; glicoesfingolípidos; lanolina y alcoholes de lanolina; y combinaciones y mezclas de los mismos. Los materiales no poliméricos preferidos incluyen el colesterol, monoestearato de glicerilo, triestearato de glicerilo, ácido esteárico, anhídrido esteárico, monooleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo, y monoglicéridos acetilados.

El control del peso molecular y/o la viscosidad inherente del polímero termoplástico es significativo con respecto a la formación y el desempeño del implante. En general, los polímeros termoplásticos con mayor peso molecular y mayor viscosidad inherente proporcionarán un implante con una tasa de degradación más lenta y por lo tanto una mayor duración. Los cambios y fluctuaciones del peso molecular del polímero termoplástico después de la composición del sistema de suministro dará como resultado la formación de un implante que muestra una velocidad de degradación y una duración sustancialmente diferentes de la velocidad de degradación y la duración deseadas o previstas. Para la formación de implantes consistentes, es necesario mantener un intervalo estable para el peso molecular de los polímeros termoplásticos seleccionados dentro del sistema de suministro. Como se discutió anteriormente, un ataque nucleofílico del agente bioactivo en el polímero termoplástico afectará el peso molecular del polímero termoplástico.

Los materiales poliméricos y no poliméricos se pueden seleccionar y/o combinar para controlar la velocidad de biodegradación, bioerosión y/o bioabsorción dentro del sitio de implante. Generalmente, la matriz del implante se descompondrá durante un período de aproximadamente 1 semana hasta aproximadamente 12 meses, preferentemente durante un período de aproximadamente 1 semana hasta aproximadamente 4 meses.

Líquido orgánico

Los líquidos orgánicos adecuados para uso en la composición fluida de la forma de realización del sistema de suministro son biocompatibles y exhiben una gama de solubilidades en medio acuoso, fluido corporal, o agua. Esa gama incluye insolubilidad completa en todas las concentraciones tras el contacto inicial, hasta solubilidad completa en todas las concentraciones tras el contacto inicial entre el líquido orgánico y el medio acuoso, fluido corporal o agua.

Aunque la solubilidad o insolubilidad del líquido orgánico en el agua se pueden utilizar como una guía de solubilidad de acuerdo con la invención, la solubilidad o insolubilidad en agua típicamente variarán desde la solubilidad o insolubilidad en un medio acuoso y especialmente en fluido corporal. Con relación al agua, un medio acuoso que contenga sales fisiológicas, lípidos, proteínas y similares tendrá una capacidad de solvatación diferente para líquidos orgánicos. Puede ser mayor o menor que la del agua como se ejemplifica por el procedimiento clásico de "precipitación por saturación salina". Un fluido corporal muestra una variabilidad similar en relación con el agua, pero en contraste con un factor de "precipitación por saturación salina", un fluido corporal tiene típicamente una capacidad de solvatación más alto para la mayoría de los líquidos orgánicos de lo que lo hace el agua. Esta capacidad superior es debida en parte al mayor carácter lipofílico del fluido corporal con relación al agua, y también en parte al carácter dinámico del fluido corporal. En un organismo vivo, un fluido corporal no es estático, sino que se mueve por todo el organismo. Además, el fluido corporal se purga o clarifica por los tejidos del organismo, de modo que se eliminan los contenidos del fluido corporal. Como resultado, el fluido corporal en el tejido vivo eliminará, solvatará o disipará líquidos orgánicos que son completamente insolubles en agua.

De conformidad con lo anterior sobre las diferencias de solubilidad entre el agua, medios acuosos y fluidos corporales, el líquido orgánico usado en la presente invención puede ser completamente insoluble hasta completamente soluble en agua cuando los dos se combinan inicialmente. Preferiblemente, el líquido orgánico es al menos ligeramente soluble, más preferiblemente moderadamente soluble, especialmente más preferiblemente altamente soluble, y lo más preferible soluble en todas las concentraciones en el agua. Las solubilidades correspondientes de los líquidos orgánicos en medios acuosos y fluidos corporales tienden a seguir las tendencias indicadas por las solubilidades en agua. En fluido corporal, las solubilidades de los líquidos orgánicos tienden a ser más altos que aquellas en el agua.

Cuando se utiliza un líquido orgánico que es insoluble hasta sólo ligeramente soluble en el fluido corporal en cualquiera de las realizaciones del sistema de suministro, permitirá que el agua penetre en el sistema de suministro implantado durante un período de tiempo que va desde segundos hasta semanas o meses. Este proceso puede afectar positiva o negativamente la velocidad de suministro del agente bioactivo y en el caso de la composición fluida, afectará la velocidad de coagulación o solidificación. Cuando se utiliza un líquido orgánico que es moderadamente soluble hasta muy soluble en el fluido corporal en cualquiera de las realizaciones del sistema de suministro, se difundirá en el fluido corporal durante un período de minutos hasta días. La velocidad de difusión puede afectar positiva o negativamente la velocidad de suministro del agente bioactivo. Cuando se utilizan líquidos orgánicos altamente solubles, se difundirán desde el sistema de suministro durante un período de segundos hasta horas. En algunas circunstancias, esta difusión rápida es responsable al menos en parte por el llamado efecto de ráfaga. El efecto de ráfaga es una liberación de corta duración pero rápida del agente bioactivo tras la implantación del sistema de suministro seguido de una liberación lenta de larga duración del agente bioactivo.

Los líquidos orgánicos usados en el sistema de suministro de la presente invención también tienen un efecto sobre la velocidad de hidrólisis del polímero por el agente bioactivo nucleofílico. Con el agente bioactivo nucleofílico se mantiene la misma situación, un disolvente altamente soluble en agua tal como NMP promoverá una degradación relativamente rápida del polímero mientras que un disolvente ligeramente soluble en agua tal como acetato de etilo permitirá una degradación relativamente lenta del polímero. Esta velocidad de degradación también se ve atenuada por la fuerza del agente bioactivo nucleofílico.

Los líquidos orgánicos usados en el sistema de suministro de la presente invención incluyen compuestos orgánicos alifáticos, arilo, y arilalquilo; lineales, cíclicos y ramificados que son líquidos o al menos fluidos a temperatura ambiente y fisiológica y contienen grupos funcionales tales como alcoholes, alcoholes alcoxilados, cetonas, éteres, éteres poliméricos, amidas, ésteres, carbonatos, sulfóxidos, sulfonas, cualquier otro grupo funcional que sea compatible con el tejido vivo, y cualquier combinación de los mismos. El líquido orgánico es preferiblemente un solvente aprótico polar u orgánico prótico polar. Preferiblemente, el líquido orgánico tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 30 hasta aproximadamente 1.000.

Los líquidos orgánicos biocompatibles preferidos que son al menos ligeramente solubles en el líquido acuoso o fluido corporal incluyen N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona; alcoholes C₁ a C₁₅, dioles, trioles y tetraoles, tales como etanol, glicerina, propilenglicol, butanol; alquil cetonas C₃ a C₁₅ tales como acetona, dietil cetona y metil etil cetona; ésteres C₃ a C₁₅ y alquil ésteres de ácidos mono, di, y tricarbónicos tales como acetato de 2-etioxiethyl, acetato de etilo, acetato de metilo, lactato de etilo, butirato de etilo, malonato de dietilo, glutonato de dietilo, citrato de tributilo, succinato de dietilo, tributirina, miristato de isopropilo, adipato de dimetilo, succinato de dimetilo, oxalato de dimetilo, citrato de dimetilo, citrato de trietilo, citrato de acetil tributilo, y triacetato de glicerilo; amidas C₁ a C₁₅ tales como

dimetilformamida, dimetilacetamida y caprolactama; ésteres C₃ a C₂₀ tales como tetrahidrofurano, o solcetal; tweens, triacetina, decilmethylsulfóxido, sulfóxido de dimetilo, ácido oleico, y 1-dodecilazacicloheptan-2-ona en forma de 5-hidroxi N-metil-2-pirrolidona, ésteres de ácido carbónico y alquil alcoholes tales como carbonato de propileno, carbonato de etileno y carbonato de dimetilo; alquil cetona tales como acetona y metil etil cetona; alcoholes tales como solcetal, glicerol formal, y glicofuro; dialquilamidas tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, dimethylsulfóxido, y dimethylsulfona; lactonas tales como épsilon-caprolactona y butirolactona; amidas alquílicas cíclicas tales como caprolactama; triacetina y diacetina; amidas aromáticas tales como N,N-dimetil-m-toluamida, y 1-dodecilazacicloheptan-2-ona; y mezclas y combinaciones de los mismos. Los disolventes preferidos incluyen N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, dimethylsulfóxido, lactato de etilo, carbonato de propileno, solcetal, glicerol formal, isopropiliden glicol, y glicofuro.

Otros líquidos orgánicos preferidos son alcohol bencílico, benzoato de bencilo, dipropilenglicol, tributirina, oleato de etilo, glicerina, glicofural, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, ácido oleico, polietilenglicol, carbonato de propileno, y citrato de trietilo. Los disolventes más preferidos son N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo, triacetina, y carbonato de propileno debido a su capacidad de solvatación y su compatibilidad.

El tipo y la cantidad de líquido orgánico biocompatible presente en el sistema de suministro típicamente dependerá de las propiedades deseadas del implante de liberación controlada como se describe en detalle a continuación. Preferiblemente, el sistema de suministro incluye alrededor de 0,001% en peso hasta aproximadamente 90% en peso, más preferiblemente desde aproximadamente 5% en peso hasta aproximadamente 70% en peso, lo más preferible desde 5 hasta 50% en peso de un líquido orgánico. Generalmente, las realizaciones con materiales monolíticos y micropartículas incluyen opcionalmente líquido orgánico. Cuando está presente, su concentración puede variar desde 0,001% en peso hasta 30% en peso con respecto al peso total. En general, la realización de la composición fluida incluye líquido orgánico en el intervalo de 1% en peso hasta 90% en peso con respecto al peso total de la composición.

La solubilidad de los polímeros termoplásticos biodegradables en los diversos líquidos orgánicos diferirá dependiendo de su cristalinidad, su hidrofiliidad, los enlaces de hidrógeno, y el peso molecular. Polímeros de bajo peso molecular normalmente se disuelve más fácilmente en los líquidos orgánicos que los polímeros de alto peso molecular. Como resultado, la concentración de un polímero disuelto en los diversos líquidos orgánicos diferirá dependiendo del tipo de polímero y de su peso molecular. Por otra parte, los polímeros de peso molecular más alto tenderán a producir viscosidades de solución más altas que los materiales de peso molecular bajo.

Cuando el líquido orgánico forma parte de la composición fluida de la realización de la invención, actúa no sólo para permitir la colocación fácil, no quirúrgica, del sistema de suministro en los tejidos vivos, sino que también facilita la transformación de la composición fluida a un implante formado *in situ*. Aunque no se entiende como una limitación de la invención, se cree que la transformación de la composición fluida es el resultado de la disipación del líquido orgánico de la composición fluida en el líquido y el tejido corporal circundante y la infusión de fluido corporal del tejido circundante en la composición fluida. Se cree que durante esta transformación, el polímero termoplástico y el líquido orgánico dentro de la composición fluida se reparte en regiones ricas y pobres en polímero.

Para la composición fluida de la invención únicamente, la concentración del polímero termoplástico en el líquido orgánico de acuerdo con la invención variará desde aproximadamente 0,01 g por ml de líquido orgánico hasta una concentración saturada. Típicamente, la concentración saturada estará en el intervalo de 80 a 95% en peso de sólidos o 4 hasta casi 5 gm por ml de líquido orgánico, suponiendo que el disolvente pesa aproximadamente 1 gm por ml.

Para los polímeros que tienden a coagular lentamente, se puede utilizar una mezcla de disolventes para aumentar la velocidad de coagulación. En esencia, un componente líquido de la mezcla disolvente es un buen disolvente para el polímero, y el otro componente líquido de la mezcla disolvente es un disolvente pobre o no disolvente. Los dos líquidos se mezclan en una proporción tal que el polímero es aún soluble pero precipita con el menor aumento de la cantidad de no disolvente, tal como agua en un entorno fisiológico. Por necesidad, el sistema disolvente debe ser miscible tanto con el polímero como con el agua. Un ejemplo de tal sistema disolvente binario es el uso de N-metil pirrolidona y etanol. La adición de etanol a la solución de polímero/NMP aumenta su velocidad de coagulación.

La flexibilidad del sistema de suministro implantado puede mantenerse sustancialmente durante toda su vida útil si se mantienen aditivos tales como el líquido orgánico en el sistema implantado. Tales aditivos también pueden actuar como un plastificante para el polímero termoplástico y al menos en parte pueden permanecer en el sistema de suministro implantado. Uno de tales aditivos que tienen estas propiedades es un líquido orgánico de baja solubilidad en agua hasta insolubilidad en agua. Tal líquido orgánico que proporciona estas propiedades de flexibilidad y plastificación puede ser incluido en el sistema de suministro como el único líquido orgánico o se puede incluir además con un líquido orgánico que sea moderadamente hasta altamente soluble en agua.

Los líquidos orgánicos de baja solubilidad en agua o insolubilidad en agua, tales como los que forman soluciones

acuosas de no más del 5% en peso en agua, pueden funcionar como un componente de flexibilidad y plastificación y además pueden actuar como el componente de solvatación para la composición fluida de la forma de realización de la invención. Tales líquidos orgánicos pueden actuar como plastificantes para el polímero termoplástico. Cuando el líquido orgánico tiene estas propiedades, es un miembro de un subgrupo de disolventes orgánicos denominado aquí como "líquidos orgánicos plastificantes". El líquido orgánico plastificante influye en la flexibilidad y moldeabilidad de la composición del implante de tal manera que se hace más cómodo para el paciente cuando se implanta. Por otra parte, el líquido orgánico plastificante tiene un efecto sobre la velocidad de liberación continuada del agente biológicamente activo de tal manera que la velocidad puede ser aumentada o disminuida según el carácter del líquido orgánico plastificante incorporado en la composición de implante. En general, el líquido orgánico que actúa como un plastificante, se cree que facilita el movimiento molecular dentro de la matriz termoplástica sólida. La capacidad de plastificación permite que moléculas de polímero de la matriz se muevan entre sí de modo que se proporcionan flexibilidad y fácil moldeabilidad. La capacidad de plastificación también permite el movimiento fácil del agente bioactivo de modo que en algunas situaciones, la velocidad de liberación continuada se ve ya sea positiva o negativamente afectada.

Líquidos orgánicos altamente solubles en agua

Un líquido orgánico con una solubilidad en agua desde moderada hasta alta se puede usar generalmente en la composición fluida de la forma de realización de la invención, especialmente cuando la flexibilidad no será un problema después de la implantación de la composición del implante. El uso del líquido orgánico altamente soluble en agua proporcionará un implante que tiene las características físicas del implante hecho a través de inserción directa de la composición fluida. Tales implantes y las composiciones fluidas precursoras se describen, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos Nos. 4.938.763 y 5.278.201, cuyas descripciones se incorporan aquí por referencia.

Los líquidos orgánicos útiles, altamente solubles en agua incluyen, por ejemplo, compuestos heterocíclicos sustituidos tales como N-metil-2-pirrolidona (NMP) y 2-pirrolidona; ácidos alcanoicos C_2 a C_{10} tales como ácido acético y ácido láctico, ésteres de hidroxí ácidos tales como lactato de metilo, lactato de etilo, citrato de alquilo y similares; monoésteres de ácidos policarboxílicos tales como ácido monometil succinato, ácido monometil cítrico y similares; alcoholes de éter tales como glicofurol, glicerol formal, isopropiliden glicol, 2,2-dimetil-1,3-dioxolona-4-metanol; Solcetal; dialquilamidas tales como dimetilformamida, dimetilacetamida; dimetilsulfóxido (DMSO) y dimetilsulfona; lactonas tales como épsilon, caprolactona y butirólactona; alquil amidas cíclicas tales como caprolactama; y mezclas y combinaciones de los mismos. Los líquidos orgánicos preferidos incluyen N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, dimetilsulfóxido, lactato de etilo, glicofurol, glicerol formal, e isopropilidén glicol.

Líquidos/disolventes orgánicos de baja solubilidad en agua

Como se describió anteriormente, un líquido orgánico de baja o ninguna solubilidad en agua (en lo sucesivo un líquido lono) también se pueden utilizar en el sistema de suministro. Preferiblemente, se utiliza un líquido lono cuando es deseable tener un implante que permanezca flexible, pueda ser extrudible, tenga una liberación prolongada y similares. Por ejemplo, la velocidad de liberación del agente biológicamente activo puede verse afectada en algunas circunstancias por el uso de un líquido lono. Típicamente, tales circunstancias implican la retención del líquido orgánico dentro del producto del implante y su función como plastificante.

Los ejemplos de líquidos lono incluyen ésteres de ácido carbónico y aril alcoholes tales como benzoato de bencilo; alquil alcoholes C_4 a C_{10} ; alquil C_1 a C_6 alcanoatos C_2 a C_6 ; ésteres de ácido carbónico y alquil alcoholes tales como carbonato de propileno, carbonato de etileno y carbonato de dimetilo, alquil ésteres de ácidos mono, di, y tricarboxílicos, tales como acetato de 2-etoxietilo, acetato de etilo, acetato de metilo, butirato de etilo, malonato de dietilo, glutonato de dietilo, citrato de tributilo, succinato de dietilo, tributirina, miristato de isopropilo, adipato de dimetilo, succinato de dimetilo, oxalato de dimetilo, citrato de dimetilo, citrato de trietilo, citrato de acetil tributilo, triacetato de glicerilo; alquil cetonas tales como metil etil cetona; así como otro carbonil éter, éster carboxílico, amida e hidroxilo que contiene compuestos orgánicos líquidos que tienen alguna solubilidad en agua. Se prefieren el carbonato de propileno, acetato de etilo, citrato de trietilo, miristato de isopropilo, y triacetato de glicerilo debido a la biocompatibilidad y aceptación farmacéutica.

Adicionalmente, las mezclas de los anteriores líquidos altamente solubles y lono que proporcionan grados variables de solubilidad para el material formador de la matriz, se pueden utilizar para alterar el tiempo de vida útil, la velocidad de liberación del agente bioactivo y otras características del implante. Los ejemplos incluyen una combinación de N-metil-pirrolidona y carbonato de propileno, que proporciona un disolvente más hidrófobo que la N-metil-pirrolidona sola, y una combinación de N-metil-pirrolidona y polietilenglicol, que proporciona un disolvente más hidrofílico que la N-metil-pirrolidona sola.

El disolvente orgánico para inclusión en la composición debe ser biocompatible. Biocompatible significa a medida que se dispersa o difunde el disolvente orgánico desde la composición, no produce irritación sustancial del tejido o

necrosis alrededor del sitio de implante.

Otros aditivos

5 El sistema de suministro pueden incluir opcionalmente aditivos poliméricos de liberación controlada, tales como agentes retardantes de la velocidad de liberación, agentes de aceleración de la velocidad de liberación, agentes formadores de poros, plastificantes, agentes de encapsulación para encapsular el agente bioactivo, agentes gelificantes térmicos, materiales reductores del efecto ráfaga, hidrogeles, materiales polihidroxilados, agentes de lixiviación, agentes de transporte al tejido (es decir, potenciadores de penetración), agentes de solubilización y otros aditivos similares.

10 Opcionalmente, el sistema de suministro puede incluir un aditivo polimérico para liberación controlada. La presencia de un aditivo polimérico para liberación controlada en el sistema de suministro reduce sustancialmente la "ráfaga inicial" de agente activo liberado desde el sistema de suministro durante la etapa inicial de la implantación.

15 De acuerdo con la invención, el aditivo de liberación controlada puede ser un polímero termoplástico que tiene fracciones poliéster y fracciones poliéter o poliol. Preferiblemente, el poliéster es un láctido, glicólido, polímero de caprolactona que contiene uno o cualquier combinación de estos monómeros. Preferiblemente, el poliéter o poliol es polietilenglicol, polipropilenglicol, polibutilenglicol y similares. Especialmente preferiblemente, el aditivo es un copolímero en bloque de PLG/PEG. Los ejemplos incluyen un polímero en bloque de PLG/PEG que incluye desde aproximadamente 50% en moles hasta aproximadamente 90% en moles de monómeros de láctido y aproximadamente 50% en moles hasta aproximadamente 10% en moles de monómeros de glicólido. Más
20 preferiblemente, el polímero en bloque de PLG/PEG incluye desde aproximadamente 50% en moles hasta aproximadamente 75% en moles de monómeros de láctido y aproximadamente 50% en moles hasta aproximadamente 25% en moles de monómeros de glicólido. Preferiblemente, la fracción de PEG tiene un peso molecular de aproximadamente 1.000 Daltons hasta aproximadamente 10.000 Daltons, más preferiblemente de aproximadamente 5.000 Daltons.

25 La porción de PEG del copolímero en bloque varía desde aproximadamente 1% en peso hasta aproximadamente 20% en peso del peso total del copolímero en bloque. El porcentaje depende del peso molecular del copolímero en bloque que se prepare y del peso molecular del polietilenglicol que se utilice.

30 La viscosidad inherente (abreviada como "I.V."; las unidades son en decilitros/gramo) del aditivo polimérico de liberación controlada es una medida de su peso molecular. Preferiblemente, la viscosidad inherente del aditivo de liberación controlada es de aproximadamente 0,50 dL/g hasta aproximadamente 1,0 dL/g (medida en cloroformo), más preferiblemente de aproximadamente 0,70 dL/g hasta aproximadamente 0,90 dL/g.

Los ejemplos de aditivos poliméricos adecuados de liberación controlada incluyen 50/50 de PLG/PEG-5000 (0,81 dL/g); 70/30 de PLG/PEG-5000 (0,73 dL/g); y 70/30 de PLG/PEG-5000 (0,79 dL/g).

35 El aditivo polimérico de liberación controlada está presente en el sistema de suministro polimérico en una cantidad efectiva para reducir la ráfaga inicial de agente activo desde el sistema de suministro durante las primeras 24 horas después de la implantación. Preferiblemente, el sistema de suministro incluye aproximadamente 1% en peso hasta aproximadamente 50% en peso, más preferiblemente desde aproximadamente 2% en peso hasta aproximadamente 20% en peso del aditivo polimérico de liberación controlada.

Agente modificador de la velocidad de liberación

40 Los agentes modificadores de la velocidad, los agentes plastificantes y lixiviables pueden ser incluidos para manejar la velocidad de liberación del agente bioactivo y la flexibilidad de la matriz. Los plastificantes conocidos, así como compuestos orgánicos que son adecuados como auxiliares secundarios de enlazamiento en sistemas de polímeros son aceptables como modificadores de la flexibilidad y agentes de lixiviación. Generalmente, estos agentes son los ésteres de ácidos mono, di y tricarbónicos, dioles y polioles, poliéteres, tensoactivos no iónicos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, aceites tales como aceites vegetales, y similares. Las concentraciones de tales agentes
45 dentro de la matriz sólida pueden variar en cantidad hasta un 60% en peso con respecto al peso total de la matriz, preferiblemente hasta un 30% en peso y más preferiblemente hasta un 15% en peso. En general, estos agentes de lixiviación, plastificantes y modificadores de flexibilidad y su aplicación se describen en las patentes de los Estados Unidos Nos. 5.702.716 y 5.447.725, cuyas descripciones se incorporan aquí por referencia siempre y cuando los polímeros que van a ser utilizados sean los polímeros termoplásticos biocompatibles, biodegradables, de la presente invención.

50 Un agente de modificación de la velocidad de liberación también puede ser incluido en el sistema de suministro para controlar la velocidad de degradación de la matriz del implante y/o la velocidad de liberación de un agente bioactivo

in vivo a partir de la matriz del implante. El agente de modificación de la velocidad puede aumentar o retardar la velocidad de liberación dependiendo de la naturaleza del agente de modificación de la velocidad incorporado en la matriz sólida de acuerdo con la invención. Los ejemplos de sustancias adecuadas para inclusión como un agente de modificación de la velocidad de liberación incluyen citrato de dimetilo, citrato de trietilo, heptanoato de etilo, glicerina, hexanodiol, y similares.

El sistema de suministro puede incluir un agente de modificación de la velocidad de liberación para proporcionar la liberación continuada y controlada de un agente bioactivo desde la matriz del implante. Aunque no pretende ser una limitación a la presente descripción, se cree que el agente de modificación de la velocidad de liberación altera la velocidad de liberación de un agente bioactivo desde la matriz del implante, cambiando la hidrofobicidad del implante polimérico.

El uso de un agente de modificación de la velocidad de liberación puede ya sea disminuir o aumentar la liberación del agente bioactivo en el intervalo de múltiples órdenes de magnitud (por ejemplo, 1 a 10 hasta 100), preferiblemente hasta un cambio de diez veces, en comparación con la liberación de un agente bioactivo desde una matriz sólida sin el agente de modificación de la velocidad de liberación. Los agentes de modificación de la velocidad de liberación que son hidrófilos, tales como polietilenglicol, pueden aumentar la liberación del agente bioactivo. Por medio de una elección apropiada del peso molecular del polímero en combinación con una cantidad efectiva del agente de modificación de la velocidad de liberación, se pueden variar la velocidad de liberación y el grado de liberación de un agente bioactivo desde la matriz de implante, por ejemplo, desde relativamente rápida hasta relativamente lenta.

Los agentes útiles de modificación de la velocidad de liberación incluyen, por ejemplo, sustancias orgánicas que son solubles en agua, miscibles en agua, o insolubles en agua (es decir, inmiscibles en agua), siendo preferible con sustancias insolubles en agua.

El agente de modificación de la velocidad de liberación es preferiblemente un compuesto orgánico que sustituirá como molécula complementaria para enlazamiento de valencia secundaria entre moléculas poliméricas, y aumentará la flexibilidad y la capacidad de las moléculas poliméricas para deslizarse unas sobre otras. Tal compuesto orgánico incluye preferiblemente una región hidrófoba y una región hidrófila a fin de efectuar el enlazamiento de valencia secundaria. Se prefiere que un agente de modificación de la velocidad de liberación sea compatible con la combinación de polímeros y el disolvente utilizados para formular la solución del polímero. Se prefiere además que el agente de modificación de la velocidad de liberación sea una sustancia farmacéuticamente aceptable.

Los agentes útiles de modificación de la velocidad de liberación incluyen, por ejemplo, ácidos grasos, triglicéridos, otros compuestos hidrófobos similares, disolventes orgánicos, compuestos plastificantes y compuestos hidrófilos. Los agentes adecuados de modificación de la velocidad de liberación incluyen, por ejemplo, ésteres de ácidos mono, di, y tricarbónicos, tales como acetato de 2-etoxietilo, acetato de metilo, acetato de etilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, ftalato de dibutilo, adipato de dimetilo, succinato de dimetilo, oxalato de dimetilo, citrato de dimetilo, citrato de trietilo, citrato de acetil tributilo, citrato de acetil trietilo, triacetato de glicerol, di(n-butil)sebacato, y similares; alcoholes polihidroxilados, tales como propilenglicol, polietilenglicol, glicerina, sorbitol, y similares; ácidos grasos; triésteres de glicerol, tales como triglicéridos, aceite de soja epoxidado y otros aceites vegetales epoxidados; aceites vegetales obtenidos de semillas, flores, frutos, hojas, o tallo de una planta o árbol, tales como aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de semilla de algodón, aceite de almendras, aceite de girasol, y aceite de cacahuete; esteroides, tales como colesterol; alcoholes, tales como alcanoles C₆-C₁₂, 2-etoxietanol, y similares. El agente de modificación de la velocidad de liberación se puede usar individualmente o en combinación con otros agentes. Las combinaciones adecuadas de agentes de modificación de la velocidad de liberación incluyen, por ejemplo, glicerina / propilenglicol, sorbitol / glicerina, óxido de etileno / óxido de propileno, butilenglicol / ácido adipico, y similares. Los agentes preferidos de modificación de la velocidad de liberación incluyen citrato de dimetilo, citrato de trietilo, heptanoato de etilo, glicerina y hexanodiol.

La cantidad de agente de modificación de la velocidad de liberación incluida en el sistema de suministro variará en función de la velocidad deseada de liberación del agente bioactivo desde la matriz del implante. Preferiblemente, el sistema de suministro contiene aproximadamente 0,5-15%, preferiblemente aproximadamente 5-10%, de un agente de modificación de la velocidad de liberación.

Agente / aditivo formador de poros

Se pueden usar aditivos para favorecer en controlar aún más el tamaño de poro en la matriz sólida, lo que influye en la estructura de la matriz y la velocidad de liberación de un agente bioactivo o la velocidad de difusión de los fluidos corporales. Por ejemplo, si el sistema de suministro es demasiado impermeable al medio acuoso, el agua o el crecimiento interno del tejido de manera que se libera poco o ningún agente bioactivo, se puede añadir un agente formador de poros para generar poros adicionales en la matriz. Se puede usar cualquier material soluble en agua biocompatible como aditivo formador de poros. Estos aditivos pueden ser, o bien solubles en el sistema de

suministro, o simplemente se dispersan en él. Ellos son capaces de disolverse, dispersarse o difundirse fuera de la matriz del polímero implantado después de lo cual se generan los poros y canales microporosos. La cantidad de aditivo formador de poro (y el tamaño de las partículas dispersas de dicho agente formador de poros, si es del caso) dentro del sistema de suministro afectará directamente al tamaño y el número de poros en la matriz polimérica.

- 5 Los aditivos para formación de poros incluyen cualquier sustancia orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable que sea sustancialmente miscible en agua y en fluidos corporales y se disipará desde la matriz polimérica implantada en el medio acuoso o los fluidos corporales o sustancias inmiscibles en agua que se degradan rápidamente hasta sustancias solubles en agua. Los agentes formadores de poros adecuados incluyen, por ejemplo, azúcares tales como sacarosa y dextrosa, sales tales como cloruro de sodio y carbonato de sodio, y polímeros tales como hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y polivinilpirrolidona. El tamaño y la extensión de los
- 10 poros pueden variar en un amplio intervalo cambiando el peso molecular y el porcentaje de aditivo formador de poro incorporado en la composición fluida.

- El aditivo formador de poros puede disiparse desde la matriz hacia los líquidos tisulares circundantes a una velocidad más lenta que la del líquido orgánico si está presente, o ser liberado de la matriz con el tiempo mediante biodegradación o bioerosión de la matriz. Preferiblemente, el aditivo formador de poros se disipa desde la matriz del implante dentro de un corto período de tiempo después de la implantación de tal manera que se forma una matriz con una porosidad y estructura de poros efectiva para realizar el objetivo particular del implante, como por ejemplo, un sistema de barrera para un sitio de regeneración de un tejido, una matriz para la liberación programada de un fármaco o medicamento, y similares.
- 15

- 20 La concentración del agente formador de poros en relación con el polímero en la composición puede variarse para lograr diferentes grados de formación de poros o porosidad, en la matriz. Generalmente, el sistema de suministro puede incluir aproximadamente 0,01-1 gramo de agente formador de poros por gramo de polímero.

- El tamaño o diámetro de los poros formados en la matriz del implante pueden ser modificados de acuerdo con el tamaño y/o distribución del agente formador de poros dentro de la matriz del polímero. Por ejemplo, los agentes formadores de poros que son relativamente insolubles en la mezcla polimérica pueden incluirse selectivamente en el sistema de suministro de acuerdo con el tamaño de partícula con el fin de generar poros que tengan un diámetro que corresponde al tamaño del agente formador de poro. Se pueden utilizar agentes que sean solubles en la mezcla de polímero para variar el tamaño de los poros y la porosidad de la matriz del implante mediante el patrón de distribución y/o la agregación del agente formador de poros dentro de la matriz del polímero.
- 25

- 30 El diámetro de poro y la distribución dentro de la matriz polimérica del implante se pueden medir, por ejemplo, de acuerdo con métodos de microscopía electrónica de barrido mediante el examen de secciones transversales de la matriz polimérica. La porosidad de la matriz polimérica puede medirse de acuerdo con métodos adecuados conocidos en la técnica, como por ejemplo, porosimetría de intrusión de mercurio, comparaciones de gravedad o densidad específicas, cálculo a partir de fotografías de microscopía electrónica de barrido, y similares.
- 35 Adicionalmente, la porosidad puede ser calculada de acuerdo a la proporción o porcentaje de material soluble en agua incluido en la composición del polímero. Por ejemplo, una composición fluida que contiene aproximadamente 30% de polímero y aproximadamente 70% de disolvente y/u otros componentes solubles en agua generará un implante que tiene una matriz polimérica de aproximadamente 70% de porosidad. Un material monolítico que contiene aproximadamente 30% de aditivo formador de poros generará un implante que tiene una matriz polimérica de aproximadamente 20 a 25% de porosidad.
- 40

- El sistema de suministro de la invención está diseñado para implantación en el cuerpo de un mamífero. Es particularmente importante que dicho sistema de suministro produzca una irritación mínima del tejido cuando se implante o se inyecte en tejido vascularizado. Como dispositivo médico estructural, el sistema de suministro de la invención proporciona una forma física que tiene propiedades mecánicas, química y física suficiente para la aplicación y una matriz polimérica que se degrada *in vivo* en residuos no tóxicos.
- 45

- El implante formado por la colocación del sistema de suministro se biodegradará lentamente dentro del cuerpo y permitirá que crezca tejido natural y reemplace el implante a medida que este desaparece. El implante formado liberará el fármaco contenido dentro de su matriz a una velocidad controlada hasta que se agote el fármaco. Con ciertos fármacos, el polímero se degradará después de que el fármaco ha sido completamente liberado. Con otros fármacos tales como péptidos o proteínas, el fármaco será completamente liberado únicamente después de que el polímero se haya degradado hasta un punto en el que el fármaco que no se haya difundido haya sido expuesto a los fluidos corporales.
- 50

Agente biodegradable, controlador de la cristalización

- Se puede combinar opcionalmente un agente controlador de la cristalización con el polímero para volver homogénea la masa de polímero, es decir, una distribución sustancialmente uniforme de las secciones cristalinas del polímero
- 55

5 para lograr una masa homogénea que tenga las características físicas deseadas de moldeabilidad, cohesión y estabilidad para uso efectivo con hueso y otros tejidos. Agentes útiles controladores de la cristalización son aquellas sustancias que, o bien se funden con el polímero durante el proceso de combinación, o solubles en el polímero fundido. Los ejemplos de aquellas sustancias incluyen compuestos orgánicos de bajo peso molecular tales como palmitato de glicerol o lactato de etilo, polímeros tales como poli (etilén glicol) o poli (láctido-co-caprolactona), y otra sustancias similares. Las composiciones formuladas con un agente de control de la cristalización incluyen aproximadamente 40-95% en peso del polímero, preferiblemente aproximadamente 60-90% en peso, y aproximadamente 5 - 60% en peso del agente controlador de la cristalización, preferiblemente aproximadamente 10 - 40% en peso.

10 Los agentes adecuados para control de la cristalización para uso en las presentes composiciones son aquellos que se funden o disuelven en la composición polimérica fundida.

15 Los agentes controladores de la cristalización que o bien se funden con o se disuelven dentro del polímero fundido durante la combinación pueden ser usados en las composiciones poliméricas de la invención. Estas composiciones pueden o no experimentar algún grado de separación de fase durante el enfriamiento. Los agentes controladores de la cristalización de este tipo incluyen compuestos orgánicos y polímeros de bajo peso molecular. Los compuestos adecuados de bajo peso molecular incluyen, por ejemplo, glicerol, palmitato, estearato de glicerol y otros derivados similares de glicerol, citrato de trietilo y otros derivados similares de ácido cítrico, lactato de etilo y otros ésteres similares, etc.

20 El agente controlador de la cristalización está incluido en el sistema de suministro en una cantidad efectiva para ablandar el polímero hasta una consistencia moldeable y/o manipulable. Preferiblemente, el agente controlador de la cristalización es una sustancia sólida no disolvente. Un agente controlador de la cristalización puede ser incluido en la composición ya sea solo o en combinación con otro agente controlador de la cristalización. Un ejemplo de una combinación preferida de tales agentes es poli (láctido-co-caprolactona) y estearato de calcio.

Reforzador de la penetración

25 El sistema de suministro puede comprender además un reforzador de la penetración efectivo para mejorar la penetración del agente biológico en y a través del tejido corporal, con respecto a un sistema que carece del reforzador de la penetración. El reforzador de la penetración puede ser generalmente cualquier reforzador de penetración, preferiblemente es ácido oleico, oleil alcohol, etoxidiglicol, laurocapram, ácidos alcanocarboxílicos, dimetilsulfóxido, lípidos polares, o N-metil-2-pirrolidona, y más preferiblemente es ácido oleico u oleil alcohol. El reforzador de la penetración puede estar presente en la composición fluida en cualquier cantidad adecuada y apropiada (por ejemplo, aproximadamente entre 1% en peso y aproximadamente 10% en peso).

Agente de solubilización

35 Se puede emplear un agente de solubilización para promover la dispersión o solución del complejo asociado de estabilización del agente bioactivo en disolvente o líquido orgánico en la presente invención. El agente de solubilización puede actuar como un agente tensoactivo o emulsionante o como un agente modificador de la ionidad. Tales materiales incluyen tensoactivos no iónicos, jabones, tensoactivos catiónicos o aniónicos débilmente ionizantes, sales inorgánicas, y ácidos suaves. La concentración del agente de solubilización puede ser significativamente menor que una cantidad estequiométricamente molar con relación al complejo asociado de estabilización del agente bioactivo. Los ejemplos incluyen tensoactivos Tweens, óxido de polietileno, tensoactivos anfóteros, cloruro de sodio, palmitato de sodio, estearato de sodio, acetato de sodio y ácido acético.

Agente alterador de la absorción

45 Se puede emplear cualquier agente apropiado alterador de la absorción en la presente invención. Por ejemplo, se puede seleccionar el agente alterador de la absorción del grupo que consiste de propilenglicol, glicerol, urea, dietil sebacato de sodio, lauril sulfato, lauril sulfato de sodio, etoxilatos de sorbitán, ácido oleico, ésteres de carboxilato de pirrolidona, N-metilpirrolidona, N,N-dietil-m-tolumida, dimetil sulfóxido, alquil metil sulfóxidos, y combinaciones de los mismos.

Agente de opacificación

50 Se puede emplear cualquier agente adecuado y apropiado de opacificación en la presente invención. Por ejemplo, el agente de opacificación se puede seleccionar de entre el grupo de bario, yodo, calcio, y cualquier combinación de los mismos.

Colorante

También se pueden añadir colorantes al sistema de suministro en una cantidad efectiva para permitir hacer seguimiento de la biodegradabilidad o bioerosionabilidad del sistema implantado con el transcurso del tiempo. Los colorantes adecuados y apropiados serán no tóxicos, no irritantes y no reactivos con los otros componentes del sistema de suministro. Los colorantes que han sido aprobados por la FDA para uso en cosméticos, alimentos y fármacos incluyen: D & C Amarillo No. 7; D & C Rojo No. 17; D & C Rojo No. 7, 9, y 34; FD & C Rojo No. 4; Anaranjado D & C No. 4; FD & C Azul 2; FD & C Verde No. 3, y similares.

Precursor de implante moldeable

Se puede formar un implante moldeable mediante la combinación de una composición fluida y una pequeña cantidad de un medio acuoso tal como agua o solución salina, o por contacto con un fluido corporal tal como suero sanguíneo, linfa, y similares de conformidad con las técnicas descritas en la patente de los Estados Unidos No. 5.487.897, con la especificación de que el polímero termoplástico de la patente mencionada es un polímero termoplástico biocompatible, biodegradable, como se describe en el presente documento.

Brevemente, la técnica descrita por la patente 5.487.897 convierte la composición fluida con o sin agente bioactivo en una estructura de dos partes que comprende un saco externo con un contenido fluido. La técnica aplica una cantidad limitada de medio acuoso y similares a una cantidad del sistema farmacéutico de modo que sólo la superficie exterior del sistema se convierte en sólido, formando así el saco con un contenido fluido en el interior. El contenido de fluido del precursor del implante puede oscilar en consistencia desde acuosa hasta viscosa. El saco externo puede variar en consistencia desde gelatinosa hasta impresionable, moldeable y similar a la cera. El dispositivo resultante, o el precursor del implante, pueden ser luego aplicados en un sitio de implante. Tras la implantación, se difunde el disolvente del precursor del implante en los fluidos tisulares circundantes para formar un implante que tiene una matriz polimérica sólida. Preferiblemente, el precursor del implante solidifica *in situ* en una matriz sólida dentro de aproximadamente 0,5-4 horas después de la implantación, preferiblemente dentro de aproximadamente 1-3 horas, preferiblemente dentro de aproximadamente 2 horas. Por lo tanto, cuando se coloca en un sitio de implante en un cuerpo, el precursor de implante eventualmente coagula en una estructura de matriz microporosa sólida.

Macroestructura

La macroestructura de las matrices sólidas, por ejemplo, implantes formados *in situ*, materiales monolíticos, micropartículas, artículos implantables, artículos biodegradables y dispositivos, está influenciada por la manera en que se forman y por el carácter de los componentes presentes en la matriz polimérica implantada. Los materiales monolíticos que son sólidos o geles y se funden en moldes u otros métodos similares de preparación serán generalmente no porosos. Las micropartículas que se forman por procesos de evaporación, tales como secado por atomización o precipitación en aceite / agua / aceite serán generalmente porosas. Los implantes formados a partir de la composición fluida serán generalmente porosos. Se cree que la estructura porosa se forma por varios mecanismos y sus combinaciones. La disipación, desembolso o difusión de un líquido orgánico opcional y un agente formador de poros fuera de la matriz polimérica en los fluidos adyacentes puede generar poros, incluidos canales de poros, dentro de la matriz polimérica. La infusión de medio acuoso, agua o fluido corporal en la matriz polimérica también se produce y es, en parte, también responsable de la creación de poros.

Típicamente, la estructura macroscópica de la matriz sólida de micropartículas o de implantes *in situ* formados a partir de una composición fluida implica o bien una estructura porosa sustancialmente uniforme o un núcleo poroso y una piel porosa. El tamaño de los poros del implante, artículo, dispositivo y similares está en el intervalo de aproximadamente 4-1000 micras, preferiblemente el tamaño de los poros de la capa de piel está alrededor de 1- 500 micras. La porosidad de tales matrices se describe en la patente de los Estados Unidos No. 5.324.519.

Para matrices poliméricas formadas a partir de una composición fluida de acuerdo con la invención, se cree que la estructura porosa se forma durante la transformación de la composición fluida en un implante. Durante este proceso, se cree, como se explicó anteriormente, que el disolvente orgánico y el polímero termoplástico se reparten dentro de la composición fluida en regiones que son ricas y pobres en polímero termoplástico. La repartición se cree que ocurre como resultado de la interacción dinámica de la infusión acuosa y la disipación del disolvente. La infusión involucra el movimiento del medio acuoso, agua o fluido corporal dentro de la composición fluida y la disipación involucra el movimiento del disolvente orgánico en el medio circundante de la composición fluida. Las regiones de la composición fluida que son pobres en polímero termoplástico reciben infusión con una mezcla de disolvente orgánico y agua, medio acuoso o fluido corporal. Estas regiones se cree que eventualmente se convierten en la red porosa del implante, artículo y similares.

El sistema de suministro

El sistema de suministro formado a partir de la composición de la invención está compuesto de un polímero termoplástico, biodegradable, farmacéuticamente aceptable, un líquido orgánico opcional farmacéuticamente

aceptable, un aditivo de estabilización, un agente bioactivo que contiene un grupo funcional nucleofílico, y opcionalmente aditivos tales como un aditivo polimérico de liberación controlada.

El sistema de suministro proporciona una matriz polimérica para la liberación controlada y continuada del agente bioactivo cuando se implanta. La liberación controlada puede ser continuada durante un período deseado dependiendo de la composición del sistema de suministro. El período de liberación continuada puede variar desde unos pocos días hasta un período de varios meses. Con la selección del polímero termoplástico y de otros componentes, se puede controlar el período de liberación continuada para regular los intervalos de aplicación, tal como, dos semanas o 1, 3, o 6 meses.

En un método preferido de preparación y administración del sistema de suministro, el agente bioactivo se disuelve en un medio líquido adecuado. Se añade un asociado de estabilización a la solución. El asociado de estabilización puede ser soluble en el medio líquido. La solución o mezcla resultante es luego tratada para separar una mezcla o complejo físicamente estable del agente bioactivo y el asociado de estabilización. La mezcla o el complejo del agente bioactivo y el asociado de estabilización pueden separarse del medio líquido por un medio adecuado tal como filtración o liofilización.

En un método preferido de preparación, se forma una mezcla del agente bioactivo/asociado de estabilización por liofilización. El material liofilizado puede ser combinado con el polímero termoplástico y líquido orgánico opcional y otros aditivos opcionales como una formulación única adecuada para el almacenamiento durante un período razonable.

Los productos de suministro de un fármaco biodegradable se pueden preparar por cualquiera entre una cantidad de métodos incluyendo fundición o moldeo, coagulación en aceite/agua/aceite, secado por atomización, evaporación, fundición de película, precipitación y transformación. La transformación es el proceso que utiliza agua o un medio acuoso o fluido corporal para causar la solidificación. Generalmente, estos productos son matrices sólidas *ex vivo*. Si la matriz sólida *ex vivo* tiene una forma particular, puede ser obtenida colocando los componentes adecuados en un molde adecuado y siguiendo las técnicas de formación de implantes conocidos en el arte. Alternativamente, se pueden mezclar los componentes y se puede colocar la mezcla en un molde cerrado que se pone en contacto con un medio acuoso o se seca al vacío, y similares.

Las microcápsulas y micropartículas se pueden formar mediante técnicas conocidas en el arte. En resumen, la preparación de la microcápsula involucra la formación de una emulsión de micelas portadoras del agente bioactivo en un portador, donde el portador no es disolvente para el polímero termoplástico ramificado, biodegradable, biocompatible de la invención. Las micelas se filtran y luego se suspenden en un medio acuoso. El recubrimiento del polímero termoplástico sobre las superficies de las micelas se solidifica luego para formar las microcápsulas porosas. Las micropartículas se forman en un proceso similar. Se añade gota a gota una mezcla de componentes que incluye al agente bioactivo, el polímero termoplástico, un líquido orgánico y un asociado de estabilización mediante atomización, goteo, formación de aerosol o mediante otras técnicas similares a un no solvente para la composición fluida. El tamaño y la forma de las gotitas se controla para producir la forma y el tamaño deseados de las micropartículas porosas. Se pueden producir láminas, membranas, películas, varillas, conos y materiales monolíticos en forma de píldoras mediante fundición de los componentes con o sin líquido orgánico opcional en un molde o superficie de forma apropiada que se recubre con un no solvente adecuado y permitiendo que el material monolítico se solidifique. En forma similar, se puede ajustar la viscosidad de la composición fluida de manera que cuando se atomice o se forme el aerosol, se formen cadenas en vez de gotitas. Estas cadenas se pueden echar sobre un no disolvente para la composición fluida de manera que se produce una membrana o andamiaje filamentosos. También, se puede formar un material de sutura u otro material similar mediante extrusión de la composición fluida en un baño no disolvente. El orificio de extrusión controlará el tamaño y la forma del producto extrudido. Las técnicas para formación de estas matrices sólidas *ex vivo* son descritas en la patente de los Estados Unidos Nos. 4.652.441; 4.917.893; 4.954.298; 5.061.492; 5.330.767; 5.476.663; 5.575.987; 5.480.656; 5.643.607; 5.631.020; 5.631.021; 5.651.990, cuyas descripciones se incorporan aquí por referencia siempre y cuando los polímeros utilizados sean los polímeros termoplásticos, biodegradables, biocompatibles, divulgados aquí.

Estas matrices sólidas *ex vivo* se pueden utilizar de acuerdo a sus funciones conocidas. Adicionalmente, los implantes y otros artículos sólidos se pueden insertar en un cuerpo utilizando técnicas conocidas en el arte, tales como a través de una incisión o por medio de un trocar.

En el presente documento también se describe un implante. El implante incluye un polímero termoplástico biodegradable, biocompatible que es al menos sustancialmente insoluble en un medio acuoso, agua o fluido corporal; y un agente bioactivo y un asociado de estabilización. El implante tiene una matriz polimérica que puede ser porosa o no porosa. El implante puede tener cualquier forma adecuada. Por ejemplo, el implante puede ser un sólido, semisólido, similar a una cera, viscoso, o el implante puede ser gelatinoso.

Se puede preparar el implante combinando primero un agente bioactivo con un asociado de estabilización para

formar una mezcla. Esta mezcla puede ser física y químicamente estable durante almacenamiento por un largo período. La mezcla se combina con los componentes restantes del sistema de suministro para formar el sistema de suministro completo para empaque y almacenamiento, o se pueden combinar justo antes de la administración a un sitio de implante.

- 5 En una preparación preferida para la composición fluida, tanto el material liofilizado como el polímero termoplástico/base disolvente orgánica se empaquen en jeringas. Los contenidos de las jeringas se pueden combinar acoplando las jeringas y expulsando los contenidos alternativamente entre las jeringas. Se puede unir luego una aguja a la jeringa final llena y se puede inyectar el sistema de suministro completado en uno o más sitios dentro de un cuerpo.
- 10 En una realización preferida de la invención, el agente bioactivo es acetato de octreotida y el asociado de estabilización es ácido cítrico. Los dos ingredientes se pueden combinar disolviéndolos primero juntos en agua purificada y luego liofilizar la solución resultante. Se puede combinar la mezcla resultante con el sistema de suministro del polímero termoplástico/disolvente orgánico casi inmediatamente antes de la administración a un sujeto.
- 15 En una realización, el polímero termoplástico es polímero poli (láctido-co-glicólido) (PLG o PLGH). PLGH se forma a partir del PLG mediante la adición de un grupo terminal ácido sobre el polímero. Preferiblemente, el disolvente orgánico es N-metil-2-pirrolidona o dimetil sulfoxido.

- 20 En una realización preferida de la invención, el sistema de suministro para formar un implante contiene desde aproximadamente 10% en peso hasta aproximadamente 50% en peso de un polímero poli (láctido-co-glicólido) (PLG o PLGH). El polímero está en una proporción desde 50/50 hasta 85/15 de láctido con respecto a glicólido. Este material polimérico tiene una viscosidad inherente desde aproximadamente 0,1 dL/g hasta aproximadamente 0,4 dL/g. El sistema de suministro incluye además aproximadamente 50% en peso hasta aproximadamente 90% en peso de un disolvente biocompatible, aproximadamente 1% en peso hasta aproximadamente 25% en peso de un agente bioactivo y una cantidad suficiente de un asociado de estabilización.
- 25 Los siguientes ejemplos buscan ilustrar las características y el alcance de la invención y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los ejemplos demuestran el efecto de un asociado de estabilización en combinación con el agente bioactivo.

Ejemplo 1

PLGH/NMP/Acetato de octreotida/citrato, Exceso

- 30 Se preparó la siguiente composición. Se preparó la composición que va a ser dispensada como una configuración en dos jeringas del producto A/B. La jeringa A (1,2 cc) contenía aproximadamente 244 mg de una solución compuesta de 37% en peso de poli (láctido-co-glicólido) (PLG) con una relación del láctido con respecto al glicólido de 50/50 y con una viscosidad inherente de 0,35 dL/g disuelta en 63% en peso de N-metil-2-pirrolidona. La jeringa B (1,2 cc) contenía 30 mg de acetato de octreotida/citrato combinados con 6,8 mg de ácido cítrico. La relación de acetato de octreotida/citrato se expresa como la cantidad de péptido activo. El material de la jeringa B se formó mediante la disolución de la octreotida como acetato de octreotida en agua y luego se añadió ácido cítrico para disolver. Se filtró luego la solución resultante en una jeringa y se liofilizaron los contenidos.
- 35

- 40 Antes de la inyección en un organismo de prueba, se acoplaron la jeringa A y la jeringa B y se constituyó la composición final mediante la expresión de los contenidos de la jeringa A en la jeringa B. Se homogenizó la mezcla resultante haciendo circular los contenidos entre las dos jeringas durante aproximadamente 60 segundos. En el ciclo final se colocó la composición en la jeringa B y se desacopló la jeringa A. Se colocó la aguja para inyección en la jeringa B y la composición estaba lista para administración.

- 45 La composición final para inyección contenía acetato de octreótido/citrato a una concentración de 10,6% en peso, expresada como péptido activo. La composición era físicamente estable después de la combinación y fue suficientemente estable después de la inyección en un sujeto de prueba para formar un implante de liberación controlada. La cantidad suministrada de la composición a un individuo de prueba tenía aproximadamente en promedio 180 mg, conteniendo dicha cantidad aproximadamente 20 mg de octreótido activo. La liberación continuada de octreótido del implante se mantuvo durante un período de 30 días.

Ejemplo 2

- 50 PLGH/NMP/citrato de octreótido 1:1

Se preparó la siguiente composición. Como en el ejemplo 1, se dispensó la composición como una configuración en dos jeringas del producto A/B. La jeringa A contenía una solución compuesta de 50% en peso de poli (láctido-co-glicólido) (PLGH) con una relación de láctido a glicólido de 85/15 y con una viscosidad inherente de 0,25 dL/g disuelto en 50% en peso de N-metil-2-pirrolidona. La jeringa B contenía octreótido combinado con ácido cítrico en una relación molar de 1:1. El material de la jeringa B se formó por disolución del octreótido como acetato de octreótido en agua y luego añadiendo el ácido cítrico para disolver. Después se colocó la solución resultante en una jeringa y se liofilizaron los contenidos para eliminar el agua y el ácido acético.

Se acoplaron las jeringas como en el ejemplo 1 y los contenidos en forma cíclica para formar la composición para inyección. La composición contenía octreótido en una concentración de 12% en peso. Corregida la pureza activa del péptido, la solución contenía octreótido activo en una concentración de aproximadamente 9,6% en peso. Después de la constitución, la composición mostró suficiente estabilidad para la inyección. Se inyectaron aproximadamente 100 mg de la composición en animales de prueba individuales, y los implantes resultantes mostraron una liberación controlada de octreótido durante un período de 90 días.

El ejemplo 2 ajustado para administración en humanos consistiría de una dosis aproximada de 90 mg de octreótido en aproximadamente 750 mg de la composición.

Ejemplo 3

PLGH/NMP/GHRP-1/Citrato

Se preparó la siguiente composición. La solución de polímero estaba compuesta de 50% en peso de poli (láctido-co-glicólido) (PLGH) con una relación de láctido con respecto a glicólido de 75/25 y con una viscosidad inherente de 0,20 dL/g disueltos en 50% en peso de N-metil-2-pirrolidona. La porción activa estaba compuesta de GHRP-1 y ácido cítrico. La relación de ácido cítrico con respecto a GHRP-1 era aproximadamente de 1,25:1 en base molar. Se disolvió el GHRP-1 en agua; se añadió ácido cítrico para disolver; y se colocó la solución en una jeringa y se liofilizó. Los contenidos de la jeringa completa eran de aproximadamente 80 mg de GHRP-1 y alrededor de 20 mg de ácido cítrico.

Para administración a un sujeto de prueba, se combinaron aproximadamente 0,8 ml de la composición. Se acopló la jeringa A que contenía la solución del polímero con la jeringuilla B que contenía el GHRP-1, y se mezclaron en forma cíclica los contenidos entre las jeringas para formar una composición uniforme. La composición completa contenía GHRP-1 en una concentración de 100 mg/ml expresado como péptido activo y ácido cítrico en una concentración de 25 mg/ml. La composición mostró la apariencia de una mezcla estable para inyección. La cantidad suministrada en el sujeto de prueba era aproximadamente de 0,7 ml. La composición después de la inyección a un animal de prueba formó un implante que resultó en un suministro controlado de GHRP-1 al sujeto de prueba durante un período de 30 días.

Ejemplo 4

Degradación del poliláctido-glicólido mediante acetato de octreótido

Se preparó una solución de 34% en peso de 50/50 de poliláctido glicólido terminado en carboxilo (PLGH en una relación 1:1 de láctido con respecto al glicólido) en N-metil pirrolidona (NMP) y se dividió en varias alícuotas. A una alícuota de 950 mg se le añadieron 57,01 mg de acetato de octreótido (AO) para proporcionar una solución de 5,66% en peso de acetato de octreótido en una solución al 34% en peso de PLGH en NMP. Tras reposar a temperatura ambiente durante 2 horas, se analizaron la alícuota con AO y una parte alícuota de control que contenía sólo PLGH y NMP para el peso molecular promedio del PLGH por análisis de GPC. Se correlacionaron los tiempos de retención con los estándares de peso molecular predeterminado de poliláctido-glicólido que habían sido calibrados por espectroscopía de masas - GC.

En la marca de 2 horas, la alícuota de control proporcionó una medición del peso molecular promedio para el PLGH de 37.628 daltons mientras que la alícuota de AO proporcionó una medición de peso molecular promedio para el PLGH de 20.173 daltons.

Estos datos demuestran que el octreótido provoca una degradación significativa del peso molecular de PLGH incluso como la sal de acetato.

Ejemplo 5

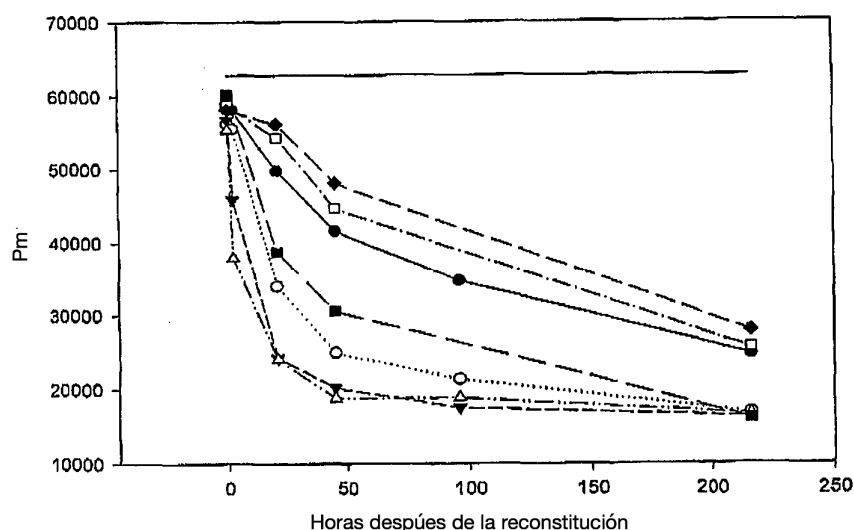
Estudio de la descomposición del polímero en presencia de complejos de citrato de octreótido

Se realizó un estudio de la velocidad de descomposición de poliláctido-glicólido en presencia de complejos de acetato de octreótido - citrato en diversas proporciones.

Se preparó una solución patrón de 30% en peso de 50/50 de poliláctido-glicólido (PLGH, viscosidad inherente de 0,57 dL/g) en N-metil-pirrolidona (NMP). Para alícuotas de esta solución patrón se añadieron muestras de ácido cítrico - acetato de octreótido (AOC) indicadas en la Tabla 1 para producir 5% en peso de AOC en las alícuotas de PLGH/NMP. El peso molecular promedio del polímero de PLGH en cada una de las alícuotas se determinó periódicamente durante un período de 220 horas por análisis de GPC utilizando un conjunto de estándares precalibrados de peso molecular promedio de poliláctido-glicólido para relacionar los tiempos de retención con el peso molecular promedio. Los resultados se presentan en el siguiente gráfico, 1869 - 03. La Tabla 1 presenta las proporciones de acetato de octreótido (AO) con respecto al ácido cítrico (C) que fueron examinadas.

Designación en el gráfico	Ingredientes	Relación de AO con respecto a C
●	AOC	0.5:1
○	AOC	1:1
▼	AOC	2:1
▲, claro	AOC	3:1
■	AOC	1:1 mezcla física, sin disolvente.
■, claro	AOC	0.33:1
0, lleno	AOC	0.25:1
-	Línea base	

1869-03: Degradación del polímero por el acetato de octreótido con la presencia de una cantidad diferente de ácido cítrico



Ejemplo 6

Degradación del polímero por estudio del disolvente acetato de octreótido

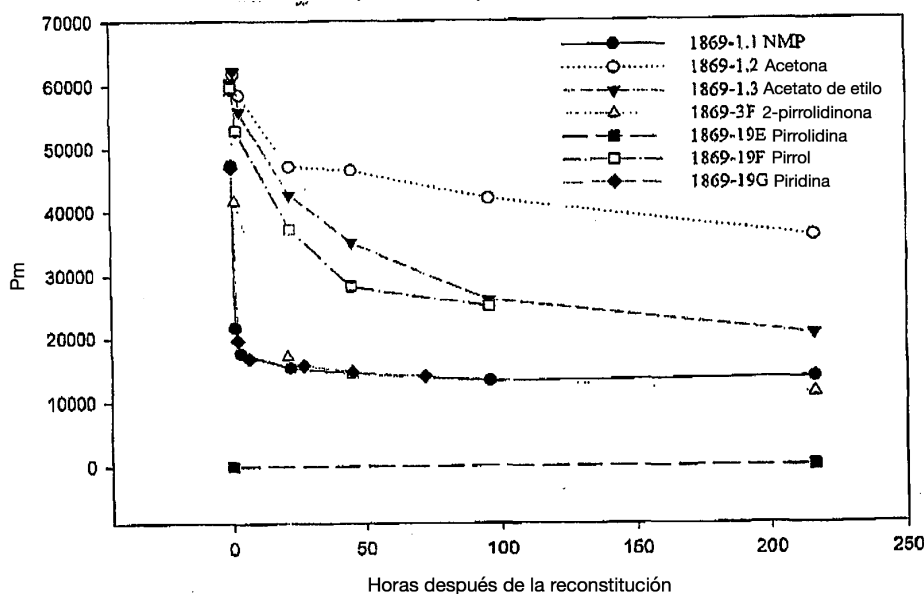
Se realizó un estudio de la influencia de disolvente después de la descomposición del poliláctido-glicólido.

Se disolvieron porciones del poliláctido glicólido 50/50 que tienen una viscosidad inherente de 0,57 dL/g y un peso

molecular promedio de 62.824 en diferentes disolventes para proporcionar soluciones al 30% en peso del PLGH. Los disolventes examinados incluían: N-metil pirrolidona (NMP), acetona, acetato de etilo, 2-pirrolidinona, pirrolidina, pirrol, piridina. El peso molecular promedio del PLGH en las diferentes soluciones se determinó periódicamente durante un periodo de 220 horas mediante análisis GPC usando estándares precalibrados de poliláctido-glicólido para relacionar los tiempos de retención con el peso molecular promedio. El siguiente gráfico 1869 - 01 presenta los resultados. El gráfico demuestra que todos los disolventes permiten una degradación significativa del PLGH. Aquellos disolventes que tienen menor solubilidad en agua no permiten un grado tan alto de degradación como aquellos disolventes que tienen mayor solubilidad en agua.

1869-01: Degradación del polímero por acetato de octreótido con la presencia de NMP y diferentes solventes

Formulación: 5% de acetato de octreótido suspendido en 30% 50/50 de PLGH 0.57 (Pm 62.824) con diferentes solventes



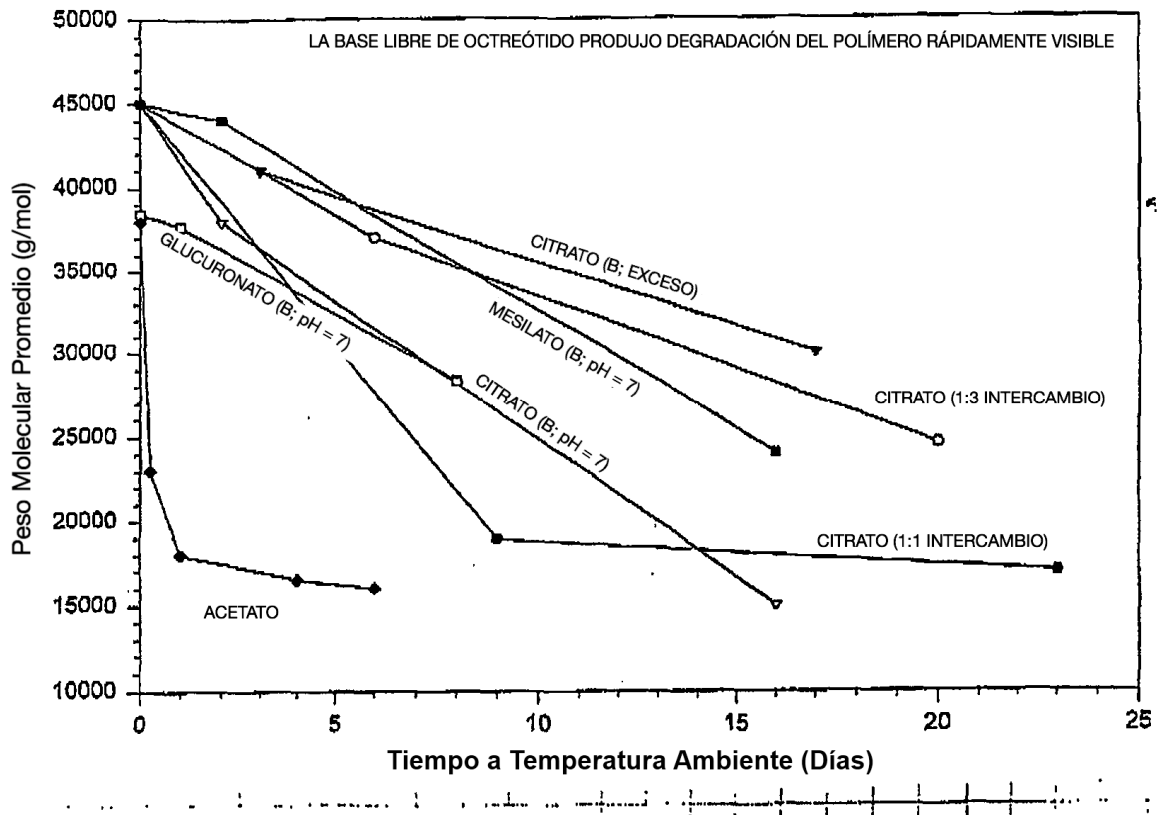
Ejemplo 7

Efecto de diferentes complejos de octreótido sobre la descomposición del PLGH

Se efectuó un estudio del efecto de diferentes complejos de octreótido-citrato sobre la descomposición de poliláctido/glicólido.

Se prepararon alícuotas de una solución de 50/50 de poliláctido glicólido que tiene una viscosidad inherente de 0,57 dL/g y un peso molecular promedio de 45,000 para proporcionar alícuotas de 35% en peso del PLGH en N-metil pirrolidona (NMP). Se añadieron a las alícuotas individuales no de los siguientes complejos de base libre de octreótido (BO): BO-citrato; BO-Mesilato; BO-acetato; BO-Glucuronato. Se estudió el complejo BO-citrato en diferentes proporciones: exceso de BO, 1:3 intercambio, 1:1 intercambio y citrato a pH 7. El peso molecular promedio del PLGH en la solución se determinó periódicamente durante un periodo de 25 días mediante análisis GPC usando estándares precalibrados de poliláctido-glicólido para los tiempos de retención. El siguiente gráfico presentan los resultados. El gráfico demuestra que la sal acetato causó una degradación dramática inmediata, mientras que el citrato con exceso de base de octreótido exhibió el grado más bajo de degradación.

Efecto de diferentes sales de octreótido sobre el peso molecular de 504H

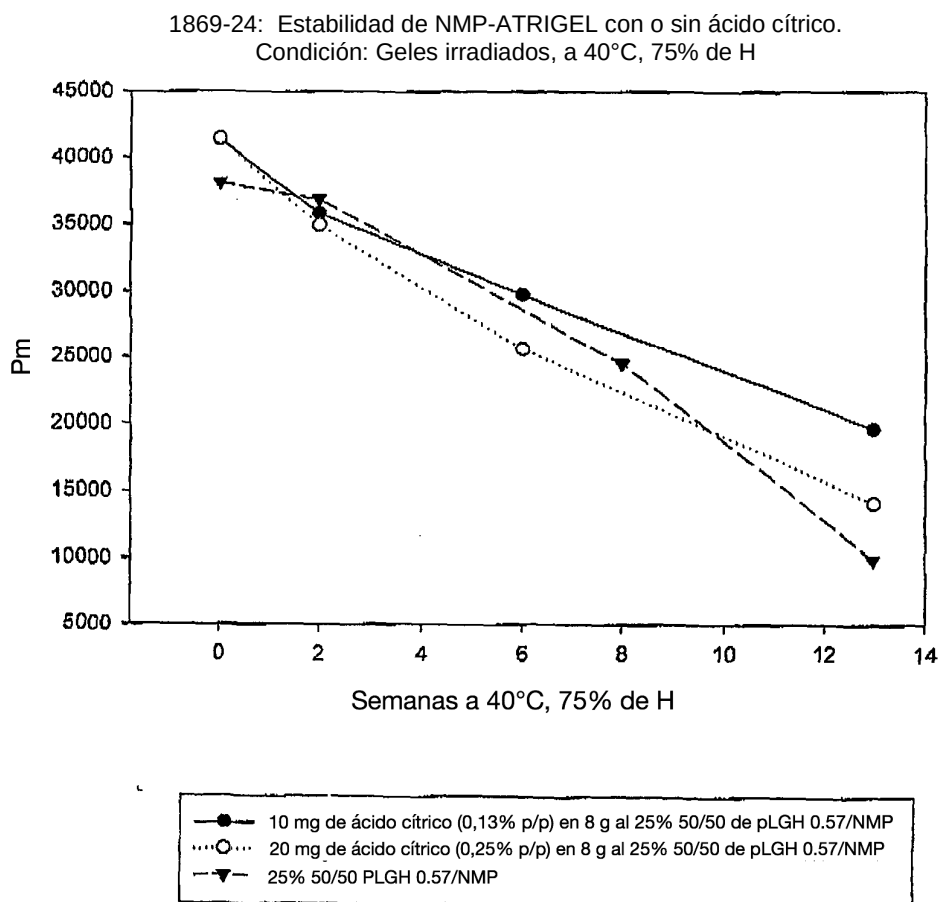


Ejemplo 8

Descomposición de PLGH en NMP

- 5 Se realizó un estudio de la descomposición del poliláctido/glicólido (PLGH) en N-metil-pirrolidona (NMP).

Se prepararon alícuotas de una solución del 25% en peso 50/50 de poliláctido/glicólido (viscosidad inherente de 0.57dL/g) en NMP. Se añadió ácido cítrico a razón de 0,13% en peso y a razón de 0,25% en peso a dos de las alícuotas y se mantuvo una tercera como control. El peso molecular promedio del PLGH en la solución se determinó periódicamente durante un período de 14 semanas mediante análisis de GPC usando estándares precalibrados de poliláctido-glicólido para los tiempos de retención. El siguiente gráfico presenta los resultados. El gráfico demuestra que el peso molecular promedio del poliláctido-glicólido en NMP disminuye hasta aproximadamente la mitad de su valor original durante un período de 14 semanas. Aunque esta descomposición ocurre en ausencia de sustancias nucleofílicas o sustancias ácidas (tales como ácido cítrico), la comparación de este período de degradación con aquellos de los experimentos anteriores muestran que las sustancias nucleofílicas aumentan significativamente la velocidad de degradación del PLGH.



Ejemplo 9

5 Estudio de formulación para la evaluación clínica

10 Durante varios estudios preclínicos relacionados con una formulación de GHRP-1/ATRIGEL, se observó que la fabricación a escala comercial requirió de la existencia de la formulación de citrato que resultó en alguna precipitación de GHRP-1 de la solución de GHRP-1/citrato. Cuando se añadió ácido cítrico a la solución a granel, GHRP-1 tendió a precipitar fuera de la solución durante un par de horas e hizo difícil el llenado de la jeringa. Estudios

15 posteriores de re-formulación mostraron que la adición de una pequeña cantidad de un agente e solubilización tal como ácido acético a la solución de citrato de GHRP-1 a granel disminuyó mucho esta precipitación. Esta formulación se identifica como AL3922.02. Posteriormente, se encontró que formulación (AL3922.02) también exhibió precipitación parcial como para permitir la fabricación comercial. En consecuencia, se desarrolló una cuarta formulación (AL3922.04). La nueva formulación no exhibió precipitación parcial durante el período de tiempo

20 necesario para la formulación comercial y exhibió características similares de liberación *in vivo* como la formulación original. Posteriormente, se alteró ligeramente la nueva formulación para producir la versión 2. La versión 2 a granel era estable y no exhibió precipitación. Se cargó la versión 2 en una jeringa y se liofilizaron los contenidos de la jeringa para eliminar el agua y el ácido acético.

La Tabla 1 resume los estudios de precipitación que se realizaron para cada formulación. Los acrónimos se

20 identificaron de la siguiente manera: GHRP-1 es un pentapéptido conocido que imita al péptido que libera la hormona del crecimiento; DL2A es poli (DL) láctido-glicólido (75/25) que tiene un grupo carboxilo terminal y un peso molecular promedio de aproximadamente 13 kDa y una viscosidad inherente de aproximadamente 0,17 dL/g; NMP es N-metil pirrolidona.

Tabla 1. Resumen de las formulaciones de GHRP-I

Código	Formulación	Comentarios
AL3922.01	<i>Jeringa A:</i> 80 mg de GHRP-1 activo, 18 mg de ácido cítrico <i>Jeringa B:</i> 926 mg 50% 75/25 DL2A/50% NMP	• El fármaco no permanece en solución lo suficiente para fabricación comercial. • Capacidad de ser inyectado por la jeringa (la aguja se obstruye)
AL3922.02	<i>Jeringa A:</i> 80 mg de GHRP-1 activo, 18 mg de ácido cítrico solución de ácido acético al 2.0% <i>Jeringa B:</i> 926 mg 50% 75/25 DL2A/50% NMP	• La adición de 2% de ácido acético fue insuficiente para prevenir la precipitación del fármaco. • Capacidad de ser inyectado por la jeringa (la aguja se obstruye)
A13922.03	<i>Jeringa A:</i> 80 mg de GHRP-1 activo <i>Jeringa B:</i> 926 mg 49% 75/25 DL2A / 49% NMP /2% ácido cítrico	• La adición de ácido cítrico a la Jeringa B aceleró la degradación del polímero. El vehículo polimérico no puede tener dos años de vida útil. • Capacidad de ser inyectado por la jeringa (la aguja se obstruye)
AL3922.04	<i>Jeringa A:</i> 80 mg de GHRP-1 activo, 10 mg de ácido cítrico solución de ácido acético al 2.0% <i>Jeringa B:</i> 926 mg 53% 75/25 DL2A / 47% NMP	• Liberación del fármaco comparable a la de AL3922.01. • La mezcla A/B es algunas veces difícil. • Capacidad de ser inyectado por la jeringa (la aguja se obstruye)
AL3922.04 Versión 2	<i>Solución a Granel:</i> 7.8% en peso de GHRP-1 en agua, 1.1% en peso de ácido cítrico, 0.5% en peso de ácido acético, colocada en una jeringa y liofilizada para remover el agua y el ácido acético <i>Jeringa A:</i> 80 mg de GHRP-1 activo, 11 mg de ácido cítrico <i>Jeringa B:</i> 50% DL2A en NMP	• Producto fácilmente inyectable a través de la aguja de a jeringa

REIVINDICACIONES

1. Una composición para uso como una formulación de liberación controlada que comprende un polímero termoplástico biocompatible, biodegradable, un asociado de estabilización que comprende un ácido policarboxílico, un ácido polifosfórico, o un ácido polisulfónico, un agente bioactivo nucleofílico, que comprende además un líquido orgánico, siendo la composición una composición fluida libre de sólidos preformados.
2. Una composición de la reivindicación 1 en donde el polímero termoplástico biocompatible, biodegradable es un poliéster, polianhídrido o policarbonato; y opcionalmente, el polímero termoplástico es un polímero lineal, o es un polímero ramificado.
3. Una composición de la reivindicación 1 en donde el polímero termoplástico biocompatible, biodegradable comprende unidades residuales monoméricas que tienen una identidad de grupo químico de un éster, un polímero de una unidad residual monomérica de una identidad de grupo químico única que contiene una o más estructuras químicas individuales que tienen la única identidad del grupo químico; y combinaciones de unidades monoméricas residuales de múltiples estructuras químicas individuales que contienen las unidades monoméricas en forma aleatoria u ordenadas en bloques.
4. Una composición de la reivindicación 1 en donde el polímero termoplástico biocompatible, biodegradable comprende un polímero seleccionado del grupo de poliláctidos, poliglicólidos, policaprolactonas, polihidroxibutiratos, polioctoésteres, poliésteres, copolímeros de los mismos, copolímeros en bloque de los mismos, terpolímeros de los mismos, combinaciones de los mismos, y mezclas de los mismos; y opcionalmente, el polímero termoplástico biocompatible, biodegradable es un polímero o copolímero de unidades monoméricas de láctido, unidades monoméricas de caprolactona, unidades monoméricas de glicólido, o cualquier combinación de los mismos.
5. La composición de la reivindicación 1 en donde el polímero termoplástico biocompatible, biodegradable es un poli (DL-láctido-co-glicólido); y opcionalmente tiene un grupo terminal carboxilo; o alternativamente y opcionalmente no tiene un grupo terminal carboxilo y contiene una fracción diol; u opcionalmente el polímero termoplástico biocompatible, biodegradable es 50/50 poli (DL-láctido-co-glicólido) que tiene un grupo terminal carboxilo; u opcionalmente, el polímero termoplástico biocompatible, biodegradable es 75/25 poli (DL-láctido-co-glicólido) sin un grupo terminal carboxilo y contiene una fracción diol.
6. La composición de la reivindicación 1 en donde el polímero termoplástico biocompatible, biodegradable está presente en aproximadamente 20% en peso hasta aproximadamente 80% en peso de la composición.
7. La composición de la reivindicación 1 en donde el polímero termoplástico biocompatible, biodegradable tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 5.000 hasta aproximadamente 100.000.
8. La composición de la reivindicación 1 en donde el líquido orgánico biocompatible tiene una solubilidad en agua que va desde completamente insoluble en agua en cualquier proporción hasta completamente soluble en todas las proporciones en agua, o alternativamente, el líquido orgánico biocompatible, tiene un parámetro de solubilidad en un fluido seleccionado de entre el grupo que consiste de agua, medio acuoso y fluido corporal, y el parámetro de solubilidad es una cualquiera de las condiciones:
 inmisible, ligeramente soluble, moderadamente soluble, completamente soluble, en ciertas proporciones y completamente soluble en todas las proporciones; o alternativamente, el líquido orgánico biocompatible es completamente insoluble en agua pero se difundirá en el fluido corporal, o alternativamente, el líquido orgánico biocompatible es al menos parcialmente soluble en agua; o alternativamente, el líquido orgánico biocompatible es completamente soluble en agua.
9. La composición de la reivindicación 1 en donde el líquido orgánico biocompatible es un compuesto orgánico cíclico, alifático, alifático lineal, alifático ramificado o aromático que es un líquido a temperatura ambiente y fisiológica y contiene al menos un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste de alcohol, cetona, éter, amida, amina, alquilamina, éster, carbonato, sulfóxido, sulfona y sulfonato, y opcionalmente, el líquido orgánico biocompatible se selecciona del grupo que consiste de compuestos heterocíclicos sustituidos, ésteres de ácido carbónico y alquil alcoholes, alquil ésteres de ácidos monocarboxílicos, aril ésteres de ácidos monocarboxílicos, aralquil ésteres de ácidos monocarboxílicos, alquil ésteres de ácidos dicarboxílicos, aril ésteres de ácidos dicarboxílicos, aralquil ésteres de ácidos dicarboxílicos, alquil ésteres de ácidos tricarboxílicos, aril ésteres de ácidos tricarboxílicos, aralquil ésteres de ácidos tricarboxílicos, alquil cetonas, aralquil cetonas, alquil cetonas, polialcoholes, alquilamidas, dialquilamidas, alquilsulfóxidos, dialquilsulfóxidos, alquilsulfonas, dialquilsulfonas, lactonas, alquil amidas cíclicas, alquil aminas cíclicas, amidas aromáticas, aminas aromáticas, mezclas de los mismos, y combinaciones de los mismos; y opcionalmente, el líquido orgánico biocompatible se selecciona de entre el grupo que consiste de N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, alcohol alifático C2 – C8, glicerol, tetraglicol, glicerol formal, 2,2-dimetil-1,3-dioxolona-4-

- metanol, acetato de etilo, lactato de etilo, butirato de etilo, malonato de dibutilo, citrato de tributilo, tri-n-hexil acetilcitrato, dietil succinato, dietil glutarato, dietil malonato, trietil citrato, triacetina, tributirina, dietil carbonato, propilén carbonato, acetona, metil etil cetona, dimetilacetamida, dimetilformamida, caprolactama, dimetil sulfóxido, dimetil sulfona, tetrahidrofurano, caprolactama, N,N-dietil-m-toluamida, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona, 1,3-dimetil-3, 4,5,6-tetrahidro-2-(1H)-pirimidinona, bencil benzoato, y combinaciones de los mismos; o alternativamente, el líquido biocompatible tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 32 hasta aproximadamente 1.000.
10. La composición de la reivindicación 1 en donde el líquido orgánico biocompatible es N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, propilén carbonato, caprolactama, triacetina, bencil benzoato o cualquier combinación de los mismos; y preferiblemente, el líquido orgánico biocompatible es N-metil-2-pirrolidona.
11. La composición de la reivindicación 1 en donde el líquido biocompatible está presente en aproximadamente 30% en peso hasta aproximadamente 80% en peso de la composición.
12. La composición de la reivindicación 1 en donde el líquido biocompatible es dispersable en al menos un medio acuoso, agua, o fluido corporal pero no es dispersable en todos los medios, agua y fluido corporal.
13. La composición de la reivindicación 1 que comprende además al menos uno de:
- un agente de modificación de la velocidad de liberación para controlar la velocidad de liberación del péptido o polipéptido *in vivo* desde una matriz de implante; un agente formador de poros; un agente controlador de la cristalización, biodegradable; un plastificante; una agente de lixiviación; un reforzador de penetración; un agente de alteración de la absorción; un colorante; un agente de solubilización; o cualquier combinación de los mismo, y opcionalmente, el agente de modificación de la velocidad de liberación se selecciona del grupo que consiste de un éster de un ácido monocarboxílico, un éster de un ácido dicarboxílico, un éster de un ácido tricarboxílico, un poli hidroxil alcohol, un ácido graso, un triéster de glicerol, un estero, un alcohol, y cualquier combinación de los mismos; y opcionalmente, el agente de modificación de la velocidad de liberación se selecciona del grupo que consiste de 2-etoxietil acetato, acetato de metilo, acetato de etilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, ftalato de dibutilo, adipato de dimetilo, succinato de dimetilo, dimetiloxalato, citrato de dimetilo, citrato de trietilo, citrato de acetil tributilo, citrato de acetil trietilo, triacetato de glicerol, di (n-butil) sebacato, propilenglicol, polietilenglicol, glicerina, sorbitol, triglicéridos, aceite de soja epoxidado, colesterol, un alcanol C6-C12, 2-etoxietanol, y cualquier combinación de los mismos; y opcionalmente, el agente de formación de poros es un azúcar, sal, un polímero soluble en agua, o un líquido orgánico soluble en agua; y opcionalmente, el agente controlador de la cristalización, biodegradable se selecciona del grupo que consiste de carbonato de calcio, hidroxapatita, fosfato de calcio, apatita de calcio, sulfato de calcio, bicarbonato de calcio, cloruro de calcio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, estearato de calcio, palmitato de calcio, estearato de sodio, dextrano, almidón, carboximetil celulosa de sodio, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetilcelulosa sódica entrecruzada, polivinil alcohol, palmitato de glicerol, estearato de glicerol, citrato de trietilo, lactato de etilo, poli (etilenglicol), poli (vinil pirrolidona), poli (láctido-co-caprolactona), y combinaciones de los mismos; y opcionalmente, el agente de modificación se selecciona del grupo que consiste de ésteres benzoico, ésteres ftálicos, benzilftalatos, benzoatos de glicol, trimelitatos, adipatos, azelatos, sebacatos, ésteres de ácidos alifáticos y aromáticos mono, di, o tricarboxílicos, fosfatos orgánicos, aceite de sésamo, aceite de soja, y combinaciones de los mismos, y opcionalmente, el agente e alteración de la absorción se selecciona del grupo que consiste de propilenglicol, glicerol, urea, dietil sebacato de sodio, lauril sulfato, lauril sulfato de sodio, etoxilatos de sorbitán, ácido oleico, ésteres de carboxilato de pirrolidona, N-metilpirrolidona, N,N-dietil-m-tolumida, dimetil sulfóxido, alquil metil sulfóxidos, y combinaciones de los mismos; y opcionalmente, el agente de solubilización se selecciona del grupo que consiste de un tensoactivo, un emulsionante, un ácido suave simple, una sal y cualquier combinación de los mismos; y opcionalmente, el agente de modificación de la velocidad es una sustancia orgánica insoluble en agua, en donde opcionalmente, la sustancia orgánica insoluble en agua es un éster de un ácido mono, di o tricarboxílico.
14. Un kit farmacéutico adecuado para la formación *in situ* de un implante biodegradable en un cuerpo, comprendiendo el kit:
- un contenedor que contiene al menos la composición fluida de acuerdo con la reivindicación 1, y opcionalmente, el contenedor es una jeringa.