

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 874**

51 Int. Cl.:

C04B 18/22 (2006.01)

C04B 28/04 (2006.01)

C04B 14/12 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2003 E 03739271 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 1515697**

54 Título: **Formulaciones de depósito de corta duración**

30 Prioridad:

25.06.2002 US 391867 P

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

06.03.2015

73 Titular/es:

**DURECT CORPORATION (100.0%)
10260 Bubb Road
Cupertino, CA 95014, US**

72 Inventor/es:

**CHEN, GUOHUA y
PRIEBE, DAVID**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 530 874 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

Formulaciones de depósito de corta duración

5 Solicitud relacionada

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. N° 80/391.867, presentada el 24 de junio 2002.

10 Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición de gel de depósito que puede ser inyectada en una localización deseada y que puede proporcionar la liberación controlada de un agente beneficioso durante un corto período de tiempo. También se describe un método de preparación y administración de la composición.

Descripción de la técnica relacionada

Los polímeros biodegradables han sido utilizados durante muchos años en aplicaciones médicas. Dispositivos ilustrativos compuestos de polímeros biodegradables incluyen: suturas, presillas quirúrgicas, grapas, implantes y sistemas de administración de fármacos. La mayoría de estos polímeros biodegradables se han basado en glicólido, láctido, caprolactona, y copolímeros de los mismos.

Los polímeros biodegradables pueden ser materiales termoplásticos, lo que significa que pueden calentarse y conformarse en diversas formas, tales como fibras, presillas, grapas, alfileres, películas, etc. Alternativamente, pueden ser materiales termoestables formados por reacciones de reticulación, que dan lugar a los materiales de alto peso molecular que no se funden o forman líquidos a altas temperaturas. Aunque los polímeros biodegradables termoplásticos y termoestables tienen muchas aplicaciones biomédicas útiles, hay varias limitaciones importantes a su uso en los cuerpos de diversos animales, incluyendo los seres humanos, animales, pájaros, peces y reptiles.

Los sistemas de administración de fármacos de tipo implante sólido que contienen un fármaco incorporado en polímeros biodegradables termoplásticos o termoestables se han usado ampliamente con éxito. Tales implantes tienen que ser insertado en el cuerpo a través de una incisión que a veces es mayor de lo deseado por la profesión médica y en ocasiones conduce a una resistencia de los pacientes a aceptar un implante o un sistema de administración de este tipo. Las siguientes patentes de Estados Unidos números 5.438.819; 5.338.057; 5.308.948; 5.279.608; 5.234.693; 5.234.692; 5.209.746; 5.151.093; 5.137.727; 5.112.614; 5.085.868; 5.059.423; 5.057.318; 4.865.845; 4.008.719; 3.987.790 y 3.797.492 se cree que son representativas de tales sistemas de administración de fármacos.

Estas patentes divulgan dispositivos de depósito, dispositivos de administración osmótica y dispositivos de administración pulsátil para administrar agentes beneficiosos.

La inyección de los sistemas de administración de fármacos como partículas pequeñas, microesferas o microcápsulas evita la incisión necesaria para implantar los sistemas de administración de fármacos. Sin embargo, estos materiales no siempre satisfacen la demanda de un implante biodegradable. Estos materiales son por su naturaleza partículas, no forman una película continua ni un implante sólido con la integridad estructural necesaria para ciertas prótesis, las partículas tienden a agregarse y, por lo tanto, su comportamiento es difícil de predecir. Cuando se insertan en determinadas cavidades del cuerpo tales como la boca, una bolsa periodontal, el ojo o la vagina, donde hay considerable flujo de líquido, estas pequeñas partículas, microesferas, o microcápsulas se retienen mal debido a su pequeño tamaño y naturaleza discontinua. Además, si hay complicaciones, la eliminación de microcápsulas o sistemas de partículas pequeñas del cuerpo sin una intervención quirúrgica es considerablemente más difícil que con los implantes sólidos. Además, la fabricación, el almacenamiento y la capacidad de inyección de microesferas o microcápsulas preparadas a partir de estos polímeros y que contienen fármacos para su liberación en el cuerpo presenta problemas.

La técnica ha desarrollado diversos sistemas de administración de fármacos en respuesta a los retos anteriormente mencionados. Las siguientes patentes de Estados Unidos números 5.990.194; 5.780.044; 5.733.950; 5.620.700; 5.599.552; 5.556.905; 5.278.201; 5.242.910 y 4.938.763 y la publicación PCT WO 96/27962 se cree que son representativas. Estas patentes divulgan composiciones poliméricas para implantes inyectables utilizando disolventes y/o plastificantes.

Las composiciones poliméricas descritas anteriormente para implantes inyectables han utilizado disolventes/plastificantes que son muy solubles o relativamente solubles en los líquidos corporales acuosos para promover la rápida solidificación del polímero en el sitio del implante y promover la difusión del fármaco desde el implante. La rápida migración de agua en tales implantes poliméricos que utilizan disolventes de polímero solubles

en agua cuando los implantes se colocan en el cuerpo y están expuestos a líquidos corporales acuosos representa un problema grave. La rápida absorción de agua a menudo da lugar a implantes que tienen estructuras de poro que no son homogéneas en tamaño y forma. Generalmente, los poros superficiales adoptan una estructura de poros en forma de dedo que se extiende hasta un tercio de un milímetro o más desde la superficie del implante en el implante y dichos poros en forma de dedo están abiertos en la superficie del implante en el entorno de uso. Los poros internos tienden a ser más pequeños y menos accesibles a los líquidos presentes en el entorno de uso. La característica rápida absorción de agua a menudo resulta en una liberación incontrolada del agente beneficioso que se manifiesta por una rápida liberación inicial del agente beneficioso desde la composición de polímero, lo que corresponde a una "dosis de choque" de agente beneficioso que se libera desde el implante. La dosis de choque a menudo tiene como resultado la liberación de una parte sustancial del agente beneficioso, si no todo, en un tiempo muy corto, por ejemplo, horas o 1-2 días. Tal efecto puede ser inaceptable, particularmente en aquellas circunstancias en las que se desea una administración controlada, es decir, la administración del agente beneficioso de una manera controlada durante un período de mayor o igual a 3 días o hasta un mes, o donde hay una ventana terapéutica estrecha y la liberación de exceso de agente beneficioso puede tener consecuencias adversas para el sujeto a tratar, o donde es necesario imitar el perfil diario natural de los agentes beneficiosos, tales como hormonas y similares, en el cuerpo del sujeto que está siendo tratado.

Por consiguiente, cuando se implantan dichos dispositivos, los poros en forma de dedo permiten una absorción muy rápida de líquidos corporales acuosos hacia el interior del implante con la consiguiente disolución inmediata y rápida de cantidades significativas de agente beneficioso y la difusión sin obstáculos de agente beneficioso en el entorno de uso, produciendo el efecto de dosis de choque discutido anteriormente.

Además, la rápida absorción de agua puede tener como resultado la precipitación prematura de polímero de tal manera que se produce un implante endurecido o uno con una piel endurecida. Los poros interiores y gran parte del interior del polímero que contiene el agente beneficioso se cierran por el contacto con los líquidos corporales y puede tener lugar una reducción significativa en la liberación de agente beneficioso durante un período de tiempo no significativo ("lapso de tiempo"). Ese lapso de tiempo es indeseable desde el punto de vista de presentar una liberación sostenida controlada de agente beneficioso al sujeto a tratar. Lo que uno observa, entonces, es la liberación de una dosis de choque de agente beneficioso en un corto período de tiempo inmediatamente después de la implantación, un lapso de tiempo en el que se libera muy poco o nada del agente beneficioso y posteriormente la administración continuada de agente beneficioso (suponiendo que ha quedado agente beneficioso después de la dosis de choque) hasta que se agote el suministro de agente beneficioso.

Se han descrito varios enfoques para controlar la dosis de choque y modular y estabilizar la administración del agente beneficioso. Las siguientes patentes de los Estados Unidos números 8.130.200; 5.990.194; 5.780.044; 5.733.950; 5.656.297; 5.654.010; 4.985.404 y 4.853.218 y la publicación PCT WO 98/27962 se cree que son representativas. A pesar de haber tenido cierto éxito, dichos métodos no han sido completamente satisfactorios para el gran número de agentes beneficiosos que se administrarían con eficacia mediante implantes.

Otra técnica anterior incluye el documento WO 02/38185, que enseña el uso de un poliéster termoplástico biodegradable en combinación con un disolvente que disuelve el polímero y que es miscible y dispersable en agua.

El documento WO 00/74650 divulga métodos y composiciones para la reducción de la dosis de choque de agente beneficioso desde sistemas implantables. Tales sistemas utilizan partículas comprimidas de un agente beneficioso, opcionalmente mezclado con un modulador de la velocidad de disolución o un agente que presenta una característica de baja solubilidad en agua, tales como una mezcla de ácido esteárico y ácido palmítico, dispersado a través de un vehículo biodegradable y biocompatible.

El documento WO 02/00137 divulga sistemas de vehículo y administración biodegradables de principio(s) fisiológicamente, farmacéuticamente y biológicamente activo(s) que se pueden preparar mediante la mezcla de polímeros biodegradables y plastificantes.

El documento WO 03/041684, que es la técnica anterior frente a la presente invención en virtud del artículo 54(3) EPC solamente, divulga lo siguiente:

- (i) una composición de depósito inyectable que comprende: un polímero biocompatible, bioerosionable, un alcohol aromático que tiene miscibilidad en agua de menos de o igual a 7% en peso a 25 °C, en una cantidad efectiva para plastificar el polímero y formar un gel con el mismo y un agente beneficioso; en el que la composición está libre de alcanoles inferiores monohídricos;
- (ii) una composición de depósito inyectable que comprende: un polímero biocompatible, bioerosionable; un disolvente seleccionado de entre el grupo que consiste en ésteres de ácidos aromáticos, cetonas aromáticas y mezclas de los mismos, teniendo dicho disolvente una miscibilidad en agua de menos de o igual a 7% a 25 °C y presente en una cantidad efectiva para plastificar el polímero y formar un gel con el mismo; una cantidad tixotrópica eficaz de un alcohol aromático que tiene miscibilidad en agua de menos de o igual a 7% y un agente beneficioso; en la que la composición está libre de alcanoles inferiores monohídricos; y
- (iii) una formulación que consiste en: 58,5% de polímero poli(D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 que tiene un peso

molecular de 8.000; 31,5% de benzoato de bencilo y 10% de bupivacaína.

El documento WO 02/67991, que es la técnica anterior frente a la presente invención en virtud del artículo 54(3) EPC solamente, divulga una composición para la administración de un agente beneficioso, que contiene una mezcla disolvente que incluye un disolvente hidrófobo y un disolvente hidrófilo, un polímero bioerosionable y un agente beneficioso.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un método y una composición de gel de depósito inyectable para la administración sistémica y local de un agente beneficioso a un sujeto durante un corto período de tiempo. En particular, la invención proporciona una liberación controlada del agente beneficioso para el sujeto a tratar, siendo la liberación controlada durante un período igual o menos de dos semanas después de la administración, preferiblemente un período de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 días. Además, se describe un método de preparación de la composición de gel de depósito inyectable.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición de depósito inyectable que comprende:

- (a) un polímero biocompatible bioerosionable de bajo peso molecular;
 - (b) un disolvente seleccionado de entre el grupo que consiste en ésteres de ácidos aromáticos, cetonas aromáticas y mezclas de los mismos, teniendo dicho disolvente una miscibilidad en agua de menos de o igual a 7% a 25 °C y presente en una cantidad eficaz para plastificar el polímero y formar un gel con el mismo; y
 - (c) un agente beneficioso;
- en el que el polímero de bajo peso molecular tiene un peso molecular promedio en peso que varía de 3.000 a 10.000; y
- en el que dicha composición inyectable no es una de las siguientes (i) a (iii):

- (i) una composición de depósito inyectable que comprende: un polímero biocompatible, bioerosionable, un alcohol aromático que tiene miscibilidad en agua de menos de o igual a 7% en peso a 25 °C, en una cantidad efectiva para plastificar el polímero y formar un gel con el mismo y un agente beneficioso; en el que la composición está libre de alcoholes inferiores monohídricos;
- (ii) una composición de depósito inyectable que comprende: un polímero biocompatible, bioerosionable; un disolvente seleccionado de entre el grupo que consiste en ésteres de ácidos aromáticos, cetonas aromáticas y mezclas de los mismos, teniendo dicho disolvente una miscibilidad en agua de menos de o igual a 7% a 25 °C y presente en una cantidad efectiva para plastificar el polímero y formar un gel con el mismo; una cantidad tixotrópica eficaz de un alcohol aromático que tiene miscibilidad en agua de menos de o igual a 7% y un agente beneficioso; en la que la composición está libre de alcoholes inferiores monohídricos; y
- (iii) una formulación que consiste en: 58,5% de polímero poli(D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 que tiene un peso molecular de 8.000; 31,5% de benzoato de bencilo y 10% de bupivacaína.

Preferiblemente, el disolvente tiene una miscibilidad en agua de menos de 7% en peso, más preferiblemente menos de 5% en peso y más preferiblemente menos de 3% en peso.

El agente beneficioso puede ser administrado sistémica o localmente de una manera controlada durante una duración igual o menos de dos semanas, preferiblemente aproximadamente 24 horas a aproximadamente 2 semanas, preferiblemente aproximadamente 10 días o menos; preferiblemente de aproximadamente 7 días o menos, más preferiblemente de aproximadamente 3 días a aproximadamente 7 días.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición de depósito inyectable como se describe anteriormente, que incluye además al menos uno de los siguientes: un formador de poros; un modulador de la solubilidad para el agente beneficioso y un agente osmótico y opcionalmente incluyendo un agente emulsionante y/o un agente tixotrópico.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición de depósito inyectable como se describe anteriormente, en el que el polímero de bajo peso molecular tiene un peso molecular promedio en peso que varía de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 9.000; preferiblemente de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 8.000 y más preferiblemente, el polímero de bajo peso molecular tiene un peso molecular de aproximadamente 7.000, aproximadamente 6.000, aproximadamente 5.000, aproximadamente 4.000 y aproximadamente 3.000.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición de depósito inyectable como se describe anteriormente, en la que el polímero se selecciona del grupo que consiste en poliláctidos, poliglicólidos, polianhídridos, poliaminas, poliésteramidas, polioortésteres, polidioxanonas, poliacetales, policetales, policarbonatos, polifosfoésteres, polioortocarbonatos, polifosfacenos, succinatos, poli (ácido málico), poli (aminoácidos), polivinilpirrolidona, polietilenglicol, polyhydroxicelulosa, quitina, quitosano, ácido hialurónico y copolímeros, terpolímeros y mezclas de los mismos. En realizaciones preferidas, el polímero es un polímero basado en ácido láctico; preferiblemente, el polímero es un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición de depósito inyectable como se describe anteriormente, en la que el disolvente se selecciona de un alcohol aromático que tiene la fórmula estructural (I)



en la que Ar es un grupo arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido, n es cero o 1, el extremo L es un resto de unión y un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en ésteres de ácidos aromáticos, cetonas aromáticas y mezclas de los mismos.

En realizaciones preferidas, el disolvente se selecciona del alcohol aromático, ésteres de alquilo y aralquilo inferiores de ácidos de arilo; arilo, aralquilo y cetonas de alquilo inferior; ésteres de alquilo inferior del ácido cítrico. Preferiblemente, el disolvente se selecciona de alcohol bencílico, benzoato de bencilo y benzoato de etilo. En realizaciones preferidas, la composición está libre de disolventes que tienen una miscibilidad en agua que es mayor que 7% en peso a 25 °C.

También se describen métodos de administración de un agente beneficioso a un sujeto de una manera controlada durante una duración igual o menos de dos semanas, que comprende la administración de una composición de depósito inyectable como se describe anteriormente. En ciertas realizaciones, el agente beneficioso se administra sistémicamente de una manera controlada durante una duración igual o inferior a dos semanas. En realizaciones adicionales, el agente beneficioso se administra localmente en una manera controlada durante una duración igual o inferior a dos semanas. En realizaciones preferidas, el agente beneficioso se administra durante una duración de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 2 semanas, preferiblemente aproximadamente de 10 días o menos, preferiblemente aproximadamente de 7 días o menos, más preferiblemente de aproximadamente 3 días a aproximadamente 7 días.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición de depósito inyectable como se describe anteriormente, en la que el agente beneficioso se selecciona de un fármaco, proteínas, enzimas, hormonas, polinucleótidos, nucleoproteínas, polisacáridos, glicoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos, esteroides, analgésicos, anestésicos locales, agentes antibióticos, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunosupresores, agentes anti-inflamatorios, agentes antiproliferativos, agentes antimicóticos, agentes angiogénicos, agentes antipsicóticos, agentes para el sistema nervioso central (SNC), agentes anticoagulantes, agentes fibrinolíticos, factores de crecimiento, anticuerpos, fármacos oculares y metabolitos, análogos, derivados, fragmentos y versiones purificadas, aisladas, recombinantes y de síntesis química de estas especies. En realizaciones preferidas, el agente beneficioso es la hormona de crecimiento humano, la hormona del crecimiento humano-metionina; la hormona del crecimiento humano-fenilalanina, alfa-interferón, beta-interferón o gamma-interferón, eritropoyetina, glugacón, calcitonina, heparina, interleucina-1, interleucina-2, factor VIII, factor IX, hormona luteinizante, relaxina, hormona foliculoestimulante, factor natriurético auricular, filgastrim, factores de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), factores de transformación de crecimiento (TGF), interleucinas (IL), factores estimulantes de colonias (CSF, MCF, GCSF, GMCSF), interferones (IFN), factores de crecimiento endotelial (VEGF, EGF), eritropoyetinas (EPO), angiopoyetinas (ANG), factores de crecimiento derivados de la placenta (PIGF) y reguladores transcripcionales inducidos por hipoxia (HIF). Preferiblemente, el agente beneficioso está presente en una cantidad de 0,1 a 50% en peso de las cantidades combinadas del polímero, el disolvente y el agente beneficioso. En realizaciones preferidas, el agente beneficioso está en forma de partículas dispersas o disueltas en el gel viscoso, en el que el agente beneficioso está en forma de partículas que tienen un tamaño de partículas medio de 0,1 a 250 micras. En ciertas realizaciones preferidas, el agente beneficioso está en forma de partículas, en el que la partícula comprende además un componente seleccionado del grupo que consiste en un agente estabilizante, agente de carga, agente quelante y un agente tampón.

Breve descripción de los dibujos

Los anteriores y otros objetos, características y ventajas de la presente invención se entenderán más fácilmente al leer la siguiente descripción detallada en conjunción con los dibujos como se describe más adelante.

La Figura 1 es un gráfico que ilustra el perfil de liberación in vivo de hidrocloreto de bupivacaína obtenido a partir de formulaciones de depósito de la presente invención (formulaciones 1-2).

La Figura 2 es un gráfico que ilustra el perfil de liberación in vivo de bupivacaína base obtenido a partir de formulaciones de depósito de la presente invención (formulaciones 3-4).

La Figura 3 es un gráfico que ilustra el perfil de liberación in vivo de bupivacaína base obtenido de una formulación de depósito de la presente invención (formulación 4).

La Figura 4 es un gráfico que ilustra el perfil de liberación in vivo de la hormona de crecimiento humano (hGH) obtenido a partir de formulaciones de depósito de la presente invención (formulaciones 5-6).

La Figura 5 es un gráfico que ilustra el perfil de liberación in vivo de la hGH obtenido de una formulación de depósito de la presente invención (formulación 6).

La Figura 6 es un gráfico que ilustra el perfil de liberación in vivo de la hGH obtenido a partir de formulaciones de depósito de la presente invención (formulaciones 6-7).

La Figura 7 es un gráfico que ilustra el perfil de liberación in vivo de bupivacaína obtenido de formulaciones de depósito de la presente invención (formulaciones 8-9).

La Figura 8 es un diagrama de DSC de PLGA de bajo peso molecular con un grupo terminal de éster usado para preparar diversas formulaciones de la presente invención (formulaciones 2, 4, 6, 7).

La Figura 9 es un diagrama de DSC de un PLGA de bajo peso molecular con un grupo terminal carboxilo que puede ser usado para preparar una formulación de la presente invención.

La Figura 10 es un gráfico que ilustra el perfil de degradación in vitro de polímeros de PLGA de pesos moleculares variables con diferentes grupos terminales.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una composición de depósito inyectable que sirve como un sistema de administración de un agente beneficioso de liberación sostenida implantado después de la inyección en el cuerpo de un paciente. La composición es un gel formado a partir de un polímero biocompatible, bioerosionable de bajo peso molecular; un disolvente que tiene una miscibilidad en agua de menos de o igual a 7% en peso a 25 °C, en una cantidad efectiva para plastificar el polímero y formar un gel con el mismo y un agente beneficioso disuelto o dispersado en el gel. También se describe un método de administración de forma sistémica o local de un agente beneficioso a un sujeto mediante la implantación en el sujeto de una composición de depósito inyectable como se describe anteriormente. Mediante la elección apropiada del disolvente, la migración de agua desde el ambiente acuoso que rodea el sistema de implante está restringido y el agente beneficioso se libera al sujeto durante un período de tiempo, proporcionando de este modo la administración del agente beneficioso a modo de dosis de choque controlada del agente beneficioso y la liberación sostenida a partir de entonces. La duración y la velocidad de liberación del agente beneficioso se controlan mediante la elección adecuada del polímero biodegradable de bajo peso molecular. La composición proporciona una liberación controlada sostenida del agente beneficioso al restringir la migración de agua desde el ambiente acuoso que rodea el sistema de implante, administrando así el agente beneficioso durante una corta duración, preferiblemente un período igual o inferior a dos semanas, preferiblemente aproximadamente 24 horas a aproximadamente 2 semanas, preferiblemente aproximadamente 10 días o menos; preferiblemente de aproximadamente 7 días o menos, más preferiblemente de aproximadamente 3 días a aproximadamente 7 días. Debido a que el polímero de la composición es bioerosionable, el sistema de implante no tiene que ser extraído quirúrgicamente después de agotarse el agente beneficioso del implante.

En general, las composiciones de la invención son de tipo gel y forman una estructura no porosa sustancialmente homogénea en todo el implante tras la implantación y durante la administración del fármaco, incluso mientras se endurece. Además, aunque el implante de gel de polímero se endurezca lentamente cuando se somete a un ambiente acuoso, el implante endurecido puede mantener una composición gomosa (no rígida) a una temperatura de transición vítrea T_g inferior a 37 °C.

Se ha descubierto que cuando un disolvente que tiene una solubilidad en agua de menos de 7% en peso en agua está presente en el sistema, se logra un control adecuado de la dosis de choque y la administración sostenida del agente beneficioso, independientemente de si está presente en el sistema un modulador de la solubilidad del agente beneficioso. Generalmente, los sistemas de implantes útiles en esta invención liberarán, en las primeras 24 horas después de la implantación, el 40% o menos de la cantidad total de agente beneficioso para ser administrado al sujeto desde el sistema de implante, preferiblemente 30% o menos y más preferiblemente 20% o menos. En ciertas realizaciones, en las 24 horas después de la implantación, el sistema libera menos de o igual a 20% en peso de la cantidad de agente beneficioso para ser administrado durante la duración del período de administración, en el que el período de administración es de 2 semanas. En realizaciones adicionales, en las 24 horas después de la implantación, el sistema libera menos de o igual a 40% en peso de la cantidad de agente beneficioso para ser administrado durante la duración del período de administración, en el que el período de administración es de una semana. En realizaciones adicionales, en las 24 horas después de la implantación, el sistema libera menos de o igual a 50% en peso de la cantidad de agente beneficioso para ser administrado durante la duración del período de administración, en el que el período de administración es de tres días.

Cuando la composición está destinada a la implantación mediante inyección, la viscosidad opcionalmente puede modificarse por agentes emulsionantes y/o tixotrópicos para obtener una composición de gel que tiene una viscosidad suficientemente baja para permitir el paso de la composición de gel a través de una aguja. También se pueden añadir a los sistemas de implantes formadores de poros y moduladores de solubilidad del agente beneficioso para proporcionar perfiles de liberación deseados de los sistemas de implantes, junto con excipientes

farmacéuticos típicos y otros aditivos que no cambian los aspectos beneficiosos de la presente invención. La adición de un modulador de la solubilidad al sistema de implante puede permitir la utilización de un disolvente que tiene una solubilidad del 7% o más en el sistema de implante con una dosis de choque mínima y la administración sostenida bajo circunstancias particulares. Sin embargo, actualmente se prefiere que el sistema de implante utilice al menos un disolvente que tiene una solubilidad en agua de menos de 7% en peso, independientemente de si el disolvente está presente solo o como parte de una mezcla de disolventes. También se ha descubierto que cuando se utilizan mezclas de disolventes que incluyen un disolvente que tiene 7% o menos en peso de solubilidad en agua y uno o más disolventes miscibles, que opcionalmente tienen una mayor solubilidad, los sistemas de implante que presentan absorción de agua limitada, se obtiene una dosis de choque mínima y características de liberación sostenida.

Definiciones

Al describir y reivindicar la presente invención, se utilizará la siguiente terminología de acuerdo con las definiciones expuestas a continuación.

Las formas singulares “un”, “una” y “el” incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a “un disolvente” incluye un único disolvente así como una mezcla de dos o más disolventes diferentes, la referencia a “un agente beneficioso” incluye un único agente benéfico así como dos o más diferentes agentes beneficiosos en combinación y similares.

El término “agente beneficioso” significa un agente que efectúa un efecto beneficioso deseado, a menudo farmacológico, tras la administración a un ser humano o a un animal, ya sea solos o en combinación con otros excipientes farmacéuticos o componentes inertes.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “polinucleótido” se refiere a una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud, ya sean ribonucleótidos o desoxirribonucleótidos, e incluye ADN de doble cadena y de cadena sencilla y ARN. También incluye tipos conocidos de modificaciones, sustituciones y modificaciones internucleótido, que son conocidas en la técnica.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “polinucleótido recombinante” se refiere a un polinucleótido de origen genómico, ADNc, semisintético o sintético que, en virtud de su origen o manipulación no está asociado con todo o una porción de un polinucleótido con el cual que está asociado en la naturaleza; está ligado a un polinucleótido distinto de aquel al que está unido en la naturaleza o no ocurre en la naturaleza.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “polipéptido” se refiere a un polímero de aminoácidos, incluyendo, por ejemplo, péptidos, oligopéptidos y proteínas y derivados, análogos y fragmentos de los mismos, así como otras modificaciones conocidas en la técnica, tanto las que ocurren de forma natural como no natural.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “purificado” y “aislado” cuando se refiere a una secuencia polipeptídica o de nucleótidos significa que la molécula indicada está presente en ausencia sustancial de otras macromoléculas biológicas del mismo tipo. El término “purificado” tal como se utiliza en la presente memoria, significa preferiblemente al menos 75% en peso, más preferiblemente al menos 85% en peso, aún más preferiblemente al menos 95% en peso y lo más preferiblemente al menos 98% en peso, de macromoléculas biológicas del mismo tipo presente.

El término “AUC” significa el área bajo la curva obtenida a partir de un ensayo *in vivo* en un sujeto trazando la concentración plasmática del agente beneficioso en el sujeto frente al tiempo, medido desde el momento de la implantación de la composición, hasta un tiempo “t” después de la implantación. El tiempo t se corresponderá con el período de administración del agente beneficioso a un sujeto.

El término “índice de dosis de choque” significa, con respecto a una composición particular prevista para la administración sistémica de un agente beneficioso, el cociente formado dividiendo (i) el AUC calculado para el primer período de tiempo después de la implantación de la composición en un sujeto dividido por el número de horas en el primer período de tiempo (t_1), por (ii) el AUC calculado para el período de tiempo de administración de agente beneficioso, dividido por el número de horas en la duración total del período de administración (t_2). Por ejemplo, el índice de dosis de choque a las 24 horas es el cociente formado dividiendo (i) el AUC calculada para las primeras veinticuatro horas después de la implantación de la composición en un sujeto dividido por el número 24, por (ii) el AUC calculada para el período de tiempo de administración del agente beneficioso, dividido por el número de horas en la duración total del período de administración.

La frase “disuelto o disperso” pretende abarcar todos los medios de establecer una presencia de agente beneficioso en la composición de gel e incluye disolución, dispersión, suspensión y similares.

El término “sistémico” significa con respecto a la administración de un agente beneficioso a un sujeto, que el agente beneficioso es detectable a un nivel biológicamente significativo en el plasma sanguíneo del sujeto.

El término “local” significa con respecto a la administración de un agente beneficioso a un sujeto, que el agente beneficioso se administra a un sitio localizado en el sujeto pero no es detectable a un nivel biológicamente significativo en el plasma sanguíneo del sujeto.

Los términos “período corto” o “duración breve” se usan indistintamente y se refieren a un período de tiempo durante el cual la liberación de un agente beneficioso desde la composición de depósito de gel de la invención se produce, los que generalmente será igual o inferior a dos semanas, dos preferiblemente aproximadamente 24 horas a aproximadamente 2 semanas, preferiblemente aproximadamente 10 días o menos; preferiblemente de aproximadamente 7 días o menos, más preferiblemente de aproximadamente 3 días a aproximadamente 7 días.

El término “vehículo de gel” significa la composición formada por mezcla del polímero y el disolvente en ausencia del agente beneficioso.

El término “dosis de choque inicial” significa, con respecto a una composición particular de esta invención, el cociente obtenido al dividir (i) la cantidad en peso del agente beneficioso liberado de la composición en un período inicial de tiempo predeterminado después de la implantación, por (ii) la cantidad total de agente beneficioso para ser administrado a partir de una composición implantada. Se entiende que la dosis de choque inicial puede variar dependiendo de la forma y área superficial del implante. En consecuencia, los porcentajes y los índices de dosis de choque asociados con la dosis de choque inicial descritos en la presente memoria están destinadas a aplicarse a composiciones ensayadas en una forma que resulta de la dispensación de la composición de una jeringa estándar.

El término “modulador de la solubilidad” significa, con respecto al agente beneficioso, un agente que alterará la solubilidad del agente beneficioso, con referencia al disolvente polimérico o agua, respecto a la solubilidad del agente beneficioso en ausencia del modulador. El modulador puede aumentar o retardar la solubilidad del agente beneficioso en el disolvente o agua. Sin embargo, en el caso de los agentes beneficiosos que son altamente solubles en agua, el modulador de la solubilidad generalmente será un agente que va a retardar la solubilidad del agente beneficioso en agua. Los efectos de los moduladores de la solubilidad del agente beneficioso pueden ser el resultado de la interacción del modulador de la solubilidad con el disolvente o con el agente beneficioso en sí, tal como mediante la formación de complejos o con ambos. A estos efectos, cuando el modulador de la solubilidad está “asociado” con el agente beneficioso, se pretenden todas estas interacciones o formaciones que pueden ocurrir. Los moduladores de la solubilidad pueden mezclarse con el agente beneficioso antes de su combinación con el gel viscoso o pueden añadirse al gel viscoso antes de la adición del agente beneficioso, según corresponda.

Los términos “sujeto” y “paciente” significan, con respecto a la administración de una composición de la invención, un animal o un ser humano.

Puesto que todos los disolventes, al menos a nivel molecular, serán solubles en agua (es decir, miscibles con agua) hasta cierto punto muy limitado, el término “inmiscible” como se usa en la presente memoria significa que el 7% o menos en peso, preferiblemente 5% o menos, del disolvente es soluble en o miscible con agua. A los efectos de esta divulgación, los valores de solubilidad del disolvente en agua se considera que se determina a 25 °C. Dado que se reconoce generalmente que los valores de solubilidad como se presentan no siempre se llevan a cabo en las mismas condiciones, los límites de solubilidad citados en la presente memoria como porcentaje en peso miscible o soluble con el agua como parte de un rango o límite superior no pueden no ser absolutos. Por ejemplo, si en la presente memoria se dice que el límite superior de la solubilidad del disolvente en agua es del “7% en peso” y no se indican sin más limitaciones sobre el disolvente, el disolvente “triacetina” que tiene una solubilidad en descrita de 7,17 gramos en 100 ml de agua, se considera incluido dentro del límite del 7%. Un límite de solubilidad en agua de menos de 7% en peso tal como se usa en la presente memoria no incluye el disolvente triacetina ni disolventes que tengan solubilidades en agua igual o mayor que la triacetina.

El término “bioerosionable” se refiere a un material que se descompone, disuelve, hidroliza y/o erosiona gradualmente in situ. Generalmente, los polímeros “bioerosionables” en la presente memoria son polímeros que son hidrolizables y se bioerosionan in situ principalmente mediante hidrólisis.

El término “tixotrópico” se utiliza en su sentido convencional para referirse a una composición de gel que puede licuar o al menos mostrar una disminución en la viscosidad aparente con la aplicación de fuerza mecánica tal como la fuerza de cizallamiento. El alcance de la reducción es en parte una función de la velocidad de cizallamiento del gel cuando se somete a la fuerza de cizallamiento. Cuando se retira la fuerza de cizallamiento, la viscosidad del gel tixotrópico vuelve a la viscosidad o a una viscosidad cercana a la que mostraba antes de ser sometido a la fuerza de cizallamiento. Por consiguiente, un gel tixotrópico puede ser sometido a una fuerza de cizalladura cuando se inyecta desde una jeringuilla que reduce temporalmente su viscosidad durante el proceso de inyección. Cuando se completa el proceso de inyección, se retira la fuerza de cizalladura y el gel vuelve a estar muy cerca de su estado anterior.

Un “agente tixotrópico” como se usa en la presente memoria es uno que aumenta la tixotropía de la composición en la que está contenido, promoviendo el adelgazamiento por cizalladura y permitiendo el uso de una fuerza de inyección reducida.

El término “polímero de bajo peso molecular (BPM)” se refiere a polímeros bioerosionables que tienen un peso molecular promedio en peso que varía de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 10.000; preferiblemente de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 9.000; más preferiblemente de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 8.000 y más preferiblemente, el polímero de bajo peso molecular tiene un peso molecular de aproximadamente 7.000, aproximadamente 6.000, aproximadamente 5.000, aproximadamente 4.000 y aproximadamente 3.000, determinado por cromatografía de permeación en gel (GPC).

El término “polímero de alto peso molecular (APM)” se refiere a polímeros bioerosionables que tienen un peso molecular promedio en peso mayor que 10.000 según se determina por cromatografía de permeación en gel (GPC).

El polímero, disolvente y otros agentes de la invención deben ser “biocompatibles”, es decir, no deben causar irritación, inflamación o necrosis en el entorno de uso. El entorno de uso es un entorno líquido y puede comprender una zona subcutánea, intramuscular, intravascular (flujo alto/bajo), intramiocárdica, adventicia, intratumoral o intracerebral, sitios de heridas, espacios articulares estrechos o cavidad del cuerpo de un ser humano o animal.

Las siguientes definiciones se aplican a las estructuras moleculares descritas en la presente memoria:

Como se usa en la presente memoria, la frase “que tiene la fórmula” o “que tiene la estructura” no se pretende que sea limitante y se utiliza de la misma manera que se utiliza comúnmente el término “que comprende”.

El término “alquilo” tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que contiene generalmente, aunque no necesariamente, de 1 a aproximadamente 30 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, octilo, decilo y similares, así como grupos cicloalquilo tales como ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Generalmente, aunque de nuevo no necesariamente, los grupos alquilo en la presente memoria contienen de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. El término “alquilo inferior” pretende indicar un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. “Alquilo sustituido” se refiere a alquilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes, y los términos “alquilo que contiene heteroátomos” y “heteroalquilo” se refieren a alquilo en el que al menos un átomo de carbono está sustituido por un heteroátomo. Si no se indica lo contrario, los términos “alquilo” y “alquilo inferior” incluyen lineal, ramificado, cíclico, no sustituido, sustituido y/o alquilo o alquilo inferior que contiene heteroátomos.

El término “arilo” como se usa en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un sustituyente aromático que contiene un único anillo aromático o múltiples anillos aromáticos que están condensados juntos, unidos covalentemente, o unidos a un grupo común como un resto metileno o etileno. Los grupos arilo preferidos contienen un anillo aromático o dos anillos aromáticos condensados o enlazados, por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo, difeniléter, difenilamina, benzofenona y similares y los grupos arilo más preferidos son monocíclicos. “Arilo sustituido” se refiere a un resto arilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes y los términos “arilo que contiene heteroátomos” y “heteroarilo” se refieren a arilo en el que al menos un átomo de carbono está sustituido por un heteroátomo. A menos que se indique lo contrario, el término “arilo” incluye los grupos heteroarilo, arilo sustituido y heteroarilo sustituido.

El término “aralquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo, en donde alquilo y arilo son como se definen anteriormente. El término “heteroaralquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo. A menos que se indique lo contrario, el término “aralquilo” incluye los grupos heteroaralquilo y aralquilo sustituido así como los grupos aralquilo no sustituidos. Generalmente, el término “aralquilo” se refiere en la presente memoria a un grupo alquilo inferior sustituido con arilo, preferiblemente un grupo alquilo inferior sustituido con fenilo tal como bencilo, fenetilo, 1-fenilpropilo, 2-fenilpropilo y similares.

El término “que contiene heteroátomos”, como en un “grupo hidrocarbilo que contiene heteroátomos” se refiere a una molécula o fragmento molecular en el que uno o más átomos de carbono están sustituidos con un átomo distinto a carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o silicio. Del mismo modo, el término “heterocíclico” se refiere a un sustituyente cíclico que contiene heteroátomos, el término “heteroarilo” se refiere a un sustituyente arilo que contiene heteroátomos y similares.

Por “sustituido”, como en “alquilo sustituido”, “arilo sustituido” y similares, como se alude en alguna de las definiciones anteriormente mencionadas, se entiende que en el resto alquilo o arilo, respectivamente, al menos un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono se sustituye con uno o más sustituyentes no interferentes tales como hidroxilo, alcoxi, tio, amino, halo, y similares.

I. Composiciones de depósito inyectables:

Como se describió anteriormente, las composiciones de depósito inyectables para la administración de agentes beneficiosos durante un corto período de tiempo pueden formarse como geles viscosos antes de la inyección del depósito en un sujeto. El gel viscoso soporta el agente beneficioso dispersado para proporcionar perfiles de administración adecuados, que incluyen los que administran una dosis de choque inicial baja del agente beneficioso a medida que el agente beneficioso es liberado del depósito en el tiempo.

El polímero, disolvente y otros agentes de la invención deben ser biocompatibles; es decir, no deben causar irritación ni necrosis en el entorno de uso. El entorno de uso es un entorno líquido y puede comprender una zona subcutánea, intramuscular, intravascular (flujo alto/bajo), intramiocárdica, adventicia, intratumoral o intracerebral, sitios de heridas, espacios articulares estrechos o cavidad del cuerpo de un ser humano o animal. En ciertas realizaciones, el agente beneficioso puede administrarse localmente para evitar o minimizar los efectos secundarios sistémicos. Los geles de la presente invención que contienen un agente beneficioso pueden inyectarse/implantarse directamente en o aplicarse como un revestimiento en la ubicación deseada, por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intravascular, intramiocárdica, adventicia, intratumoral o intracerebral, sitios de heridas, espacios articulares estrechos o cavidad del cuerpo de un ser humano o animal.

Generalmente, el gel viscoso será inyectado con una jeringa hipodérmica estándar, un catéter o un trocar, que ha sido rellenado previamente con la composición de gel viscoso-agente beneficioso como depósito. A menudo se prefiere que las inyecciones se lleven a cabo usando la aguja de menor tamaño (es decir, de diámetro más pequeño) o un catéter para reducir la incomodidad para el sujeto cuando la inyección es en una zona subcutánea, intramuscular, intravascular (flujo alto/bajo), intramiocárdica, adventicia, intratumoral o intracerebral, sitios de heridas, espacios articulares estrechos o cavidad corporal de un ser humano o animal. Es deseable poder inyectar geles a través de una aguja o un catéter que van desde calibre 16 y mayor, preferiblemente de calibre 20 y mayor, más preferiblemente de calibre 22 y mayor, incluso más preferiblemente de calibre 24 y mayor. Con geles altamente viscosos, es decir, geles que tienen una viscosidad de aproximadamente 100 poise o superior, las fuerzas de inyección para dispensar el gel de una jeringa que tiene una aguja en el rango de calibre 20-30 puede ser tan alta que haga que la inyección sea difícil o razonablemente imposible de administrar manualmente. Al mismo tiempo, la alta viscosidad del gel es deseable para mantener la integridad del depósito después de la inyección y durante el período de dispensación y también para facilitar las características de suspensión deseadas del agente beneficioso en el gel.

Una composición de un polímero y disolvente del polímero que incluye opcionalmente un agente que imparte características tixotrópicas al gel viscoso formado por el disolvente polimérico y el polímero proporciona ciertas ventajas. Un gel tixotrópico presenta viscosidad reducida cuando se somete a la fuerza de cizallamiento. El alcance de la reducción es en parte una función de la velocidad de cizallamiento del gel cuando se somete a la fuerza de cizallamiento. Cuando se retira la fuerza de cizallamiento, la viscosidad del gel tixotrópico vuelve a la viscosidad o a una viscosidad cercana a la que mostraba antes de ser sometido a la fuerza de cizallamiento. Por consiguiente, un gel tixotrópico puede ser sometido a una fuerza de cizallamiento cuando se inyecta con una jeringa o un catéter, lo que reduce temporalmente su viscosidad durante el proceso de inyección. Cuando se completa el proceso de inyección, se retira la fuerza de cizallamiento y el gel vuelve a un estado muy cercano al anterior.

Unas propiedades de fluidización por cizallamiento significativas de la composición inyectable permiten una administración mínimamente invasiva, a través de una aguja o un catéter, de un agente beneficioso a varios sitios en una superficie externa y/o interna del cuerpo. Además la inyección a través de la aguja o catéter de inyección permite la administración precisa de una cantidad deseable de la composición en un lugar deseado, con una retención significativa de la composición de gel de depósito en el sitio de administración al tiempo que proporciona la liberación sostenida del agente beneficioso desde el sitio de administración. En ciertas realizaciones, el catéter de inyección puede incluir un dispositivo de medición o un dispositivo adicional para facilitar la administración precisa de la composición.

A. Polímero biocompatible bioerosionable:

Los polímeros que son útiles en conjunción con los métodos y composiciones de la invención son bioerosionables, es decir, se degradan gradualmente, por ejemplo, enzimáticamente o se hidrolizan, disuelven, erosionan físicamente o se desintegran de otro modo dentro de los líquidos acuosos del cuerpo de un paciente. En general, los polímeros se bioerosionan como resultado de hidrólisis o erosión física, aunque el proceso de bioerosión primario es generalmente la hidrólisis o la degradación enzimática.

Tales polímeros incluyen, pero no se limitan a poliláctidos, poliglicólidos, polianhídridos, poliaminas, poliesteramidas, polioctoésteres, polidioxanonas, poliacetales, policetales, policarbonatos, polioctocarbonatos, polifosfacenos, succinatos, poli(ácido málico), poli(aminoácidos), polivinilpirrolidona, polietilenglicol, polihidroxixelulosa, polifosfoésteres, quitina, quitosano, ácido hialurónico y copolímeros, terpolímeros y mezclas de los mismos.

Los polímeros bioerosionables de bajo peso molecular tienen un peso molecular promedio en peso que varía de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 10.000; preferiblemente de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 9.000; más preferiblemente de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 8.000 y más preferiblemente, el polímero de bajo peso molecular tiene un peso molecular de aproximadamente 7.000, aproximadamente 6.000, aproximadamente 5.000, aproximadamente 4.000 y aproximadamente 3.000, determinado por cromatografía de permeación en gel (GPC). Los polímeros preferidos actualmente son los poliláctidos, esto es, un polímero basado en ácido láctico que puede basarse exclusivamente en ácido láctico o puede ser un copolímero basado en ácido láctico y ácido glicólico que puede incluir pequeñas cantidades de otros comonomeros que no afectan sustancialmente a los resultados ventajosos que pueden conseguirse de acuerdo con la presente invención.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "ácido láctico" incluye los isómeros ácido L-láctico, ácido D-láctico, ácido DL-láctico y láctido, mientras que el término "ácido glicólico" incluye glicólido. Los más preferidos son copolímeros sintéticos (láctido-co-glicólido), conocidos comúnmente como PLGA. El polímero puede tener una relación de monómero de ácido láctico/ácido glicólico de aproximadamente 100:0 a aproximadamente 15:85, preferiblemente de aproximadamente 60:40 a aproximadamente 75:25 y un copolímero especialmente útil tiene una relación de monómero de ácido láctico/ácido glicólico de aproximadamente 50:50.

El polímero basado en ácido láctico tiene un peso molecular promedio en peso que varía de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 10.000; preferiblemente de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 9.000; más preferiblemente de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 8.000 y más preferiblemente, el polímero de bajo peso molecular tiene un peso molecular de aproximadamente 7.000, aproximadamente 6.000, aproximadamente 5.000, aproximadamente 4.000 y aproximadamente 3.000, determinado por cromatografía de permeación en gel (GPC). Como se indica en la mencionada patente US-5.242.910, el polímero puede prepararse de acuerdo con las enseñanzas de la patente US-4.443.340. Alternativamente, el polímero basado en ácido láctico puede prepararse directamente a partir de ácido láctico o una mezcla de ácido láctico y ácido glicólico (con o sin un comonomero adicional) de acuerdo con las técnicas presentadas en la patente US-5.310.865. El contenido de todas estas patentes se incorporan por referencia. Los polímeros a base de ácido láctico adecuados se pueden adquirir comercialmente. Por ejemplo, copolímeros de ácido láctico:ácido glicólico 50:50 que tienen un peso molecular promedio en peso que varía de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 10.000; preferiblemente de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 9.000; más preferiblemente de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 8.000 y más preferiblemente, el polímero de bajo peso molecular tiene un peso molecular de aproximadamente 7.000, aproximadamente 6.000, aproximadamente 5.000, aproximadamente 4.000 y aproximadamente 3.000 y una amplia variedad de grupos terminales para alterar la susceptibilidad a la hidrólisis y la posterior ruptura de la cadena de polímero se pueden adquirir en Boehringer Ingelheim (Petersburg, VA).

Ejemplos de polímeros incluyen, pero no se limitan a, poli(D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 Resomer[®] RG502, código 0000366, poli(D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 Resomer[®] RG502H, PLGA-502H, código n° 260.187, Poli D,L-láctido (Resomer[®] R 202, Resomer[®] R 203); Polidioxanona (Resomer[®] X 210) (Boehringer Ingelheim Chemicals, Inc., Petersburg, VA).

Ejemplos adicionales incluyen, pero no se limitan a, DL-láctido/glicólido 100:0 (MEDISORB[®] Polymer 100 DL High, MEDISORB[®] Polymer 100 DL Low); DL-láctido/glicólido 85/15 (MEDISORB[®] Polymer 8515 DL High, MEDISORB[®] Polymer 8515 DL Low); DL-láctido/glicólido 75/25 (MEDISORB[®] Polymer 7525 DL High, MEDISORB[®] Polymer 7525 DL Low); DL-láctido/glicólido 65/35 (MEDISORB[®] Polymer 6535 DL High, MEDISORB[®] 65/35 DL Low); DL-láctido/glicólido 54/46 (MEDISORB[®] Polymer 5050 DL High, MEDISORB[®] Polymer 5050 DL Low) y DL-láctido/glicólido 54/46 (MEDISORB[®] Polymer 50/50 DL 2A (3), MEDISORB[®] Polymer 50/50 DL 3A(3), MEDISORB[®] Polymer 50/50 DL 4A(3)) (Medisorb Technologies International LP, Cincinnati, OH) y Poli D,L-láctido-co-glicólido 50:50; poli D,L-láctido-co-glicólido 65:35; Poli D,L-láctido-co-glicólido 75:25; Poli D,L-láctido-co-glicólido 85:15; Poli DL-láctido; Poli L-láctido; Poli glicólido; Poli ϵ -caprolactona; Poli DL-láctido-co-caprolactona 25:75; y Poli DL-láctido-co-caprolactona 75:25 (Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, AL).

Sorprendentemente, se ha encontrado que las formulaciones de gel de depósito inyectable de la invención que comprenden polímeros de bajo peso molecular proporcionan una liberación sostenida y controlada de un agente beneficioso durante un corto período de tiempo igual o menos de dos semanas. El perfil de velocidad de liberación se puede controlar mediante la elección apropiada de un polímero de bajo peso molecular, un disolvente inmiscible en agua, la proporción de polímero/disolvente, agente emulsionante, agente tixotrópico, formador de poros, modificador de la solubilidad para el agente beneficioso, un agente osmótico, y similares.

El polímero biocompatible está presente en la composición de gel en una cantidad que varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 90% en peso, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 85% en peso, preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 80% en peso, preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 75% en peso, preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 70% en peso y generalmente de aproximadamente 35 a aproximadamente 65% y con frecuencia de aproximadamente 40 a aproximadamente 60% en peso del gel viscoso, comprendiendo el gel viscoso las cantidades combinadas cantidades del polímero biocompatible y el disolvente. Se añadirá el disolvente al polímero en las cantidades descritas a continuación, para proporcionar composiciones de gel de depósito inyectable.

B. Disolventes y agentes:

La composición de depósito inyectable de la invención contiene un disolvente inmiscible en agua, además del polímero bioerosionable y el agente beneficioso. En realizaciones preferidas, las composiciones descritas en la presente memoria también están libres de disolventes que tienen una miscibilidad en agua que es mayor que 7% en peso a 25 °C.

El disolvente debe ser biocompatible, debería formar un gel viscoso con el polímero y restringir la absorción de agua en el implante. El disolvente puede ser un solo disolvente o una mezcla de disolventes que presentan las

propiedades anteriores. El término "disolvente", a menos que se indique específicamente lo contrario, significa un solo disolvente o una mezcla de disolventes. Los disolventes adecuados restringirán sustancialmente la absorción de agua por el implante y pueden caracterizarse como inmiscibles en agua, es decir, tienen una solubilidad en agua de menos de 7% en peso. Preferiblemente, los disolventes son un cinco por ciento en peso o menos solubles en agua; más preferiblemente tres por ciento en peso o menos solubles en agua; e incluso más preferiblemente un uno por ciento en peso o menos solubles en agua. Más preferiblemente, la solubilidad del disolvente en agua es igual o inferior a 0,5 por ciento en peso.

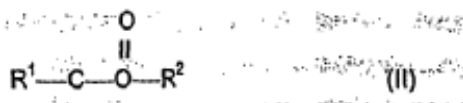
La miscibilidad en agua puede determinarse experimentalmente de la siguiente forma: se coloca agua (1-5 g) en un recipiente transparente tarado a una temperatura controlada, a unos 20 °C y se pesa y se añade gota a gota un disolvente candidato. La solución se agitó por rotación hasta que se observó la separación de fases. Cuando el punto de saturación parece haberse alcanzado, según lo determinado por la observación de la separación de fases, la solución se deja reposar durante la noche y se vuelve a comprobar al día siguiente. Si la solución todavía está saturada, tal como se determina mediante la observación de la separación de fases, entonces se determina el porcentaje (p/p) de disolvente añadido. De lo contrario, se añade más disolvente y se repite el proceso. La solubilidad o la miscibilidad se determina dividiendo el peso total de disolvente añadido por el peso final de la mezcla de disolvente/agua. Cuando se usan mezclas de disolventes, por ejemplo 20% de triacetina y 80% de benzoato de bencilo, estos se mezclan previamente antes de añadir al agua.

Los disolventes útiles en esta invención son generalmente menos de 7% en peso solubles en agua como se describió anteriormente. Disolventes que tienen el parámetro de solubilidad anterior se pueden seleccionar entre alcoholes aromáticos, los ésteres de alquilo y aralquilo inferiores de los ácidos de arilo tales como el ácido benzoico, los ácidos ftálico, ácido salicílico y las cetonas de arilo/aralquilo. Entre los disolventes preferidos se encuentran aquellos que tienen solubilidades dentro del intervalo anterior seleccionados de compuestos que tienen las siguientes fórmulas estructurales (I), (II) y (III). El alcohol aromático tiene la fórmula estructural (I)



en la que Ar es un grupo arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido, n es cero o 1, y L es un resto de unión. Preferiblemente, Ar es un grupo arilo o heteroarilo monocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes no interferentes tales como hidroxilo, alcoxi, tio, amino, halo y similares. Más preferiblemente, Ar es un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros no sustituido tal como fenilo, ciclopentadienilo, piridinilo, pirimadinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo o similares. El subíndice "n" es cero o 1, lo que significa que el resto de enlace L puede estar o no presente. Preferiblemente, n es 1 y L es generalmente un enlace de alquileo inferior, tal como metileno o etileno, en el que el enlace puede incluir heteroátomos tales como O, N o S. Más preferiblemente, Ar es fenilo, n es 1 y L es metileno, de tal modo que el alcohol aromático es alcohol bencílico.

El éster de ácido aromático o cetona pueden seleccionarse de los ésteres de alquilo y aralquilo inferiores de los ácidos aromáticos y cetonas de arilo y aralquilo. Generalmente, aunque no necesariamente, los ésteres de ácidos aromáticos y las cetonas tendrán respectivamente la fórmula estructural (II) o (III)



En el éster de fórmula (II), R¹ es arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo sustituido o no sustituido, preferiblemente arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido, más preferiblemente arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido, con uno o más sustituyentes no interferentes tales como hidroxilo, carboxilo, alcoxi, tio, amino, halo y similares, aún más preferiblemente arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros tales como fenilo, ciclopentadienilo, piridinilo, pirimadinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo o isotiazolilo y lo más preferiblemente arilo de 5 o 6 miembros. R² es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido con heteroátomo, generalmente alquilo inferior o arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo sustituido o no sustituido, preferiblemente alquilo inferior o aralquilo sustituido o no sustituido o heteroaralquilo. más preferiblemente alquilo inferior o aralquilo monocíclico o bicíclico o heteroaralquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes no interferentes tales como hidroxilo, carboxilo, alcoxi, tio, amino, halo y similares, todavía más preferiblemente alquilo inferior o aralquilo o heteroaralquilo de 5 ó 6 miembros y lo más preferiblemente alquilo inferior o arilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos éster adicionales que tienen la estructura -O-(CO)-R¹. Ésteres más preferidos son el ácido benzoico y derivados del ácido ftálico.

En la cetona de fórmula (III), R^3 y R^4 se pueden seleccionar entre cualquiera de los grupos R^1 y R^2 identificados anteriormente.

Derivados del ácido benzoico a partir de los cuales se pueden seleccionar disolventes que tienen la solubilidad requerida reconocidos en la técnica incluyen, sin limitación: dibenzoato de 1,4-ciclohexano dimetanol, dibenzoato de dietilenglicol, dibenzoato de dipropilenglicol, dibenzoato de polipropilenglicol, dibenzoato de propilenglicol, dibenzoato de dietilenglicol y mezcla de benzoato de dipropilenglicol, dibenzoato de polietilenglicol (200), benzoato de isodecilo, dibenzoato de neopentilglicol, tribenzoato de glicerilo, tetrabenzoato de pentaeritritol, benzoato de cumilfenilo, dibenzoato de trimetil pentanodiol.

Derivados del ácido ftálico a partir de los cuales se pueden seleccionar disolventes que tienen la solubilidad requerida reconocidos en la técnica incluyen: ftalato de alquilbencilo, isoftalato de bis-cumil-fenilo, ftalato de dibutoxiethyl, ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, ftalato de diisobutilo, ftalato de butil octilo, ftalato de diisooheptilo, ftalato de butil octilo, ftalato de diisononilo, ftalato de nonil undecilo, ftalato de dioctilo, ftalato de diisooctilo, ftalato de dicaprilato, ftalato de alcohol mezclado, di-(2-etilhexil)ftalato, ftalato de heptilo, nonilo lineal, ftalato de heptilo, nonilo, undecilo lineal, ftalato nonilo lineal, ftalato de nonilo undecilo lineal, ftalato de dinonilo, didecilo lineal (ftalato de diisodecilo), ftalato de diundecilo, ftalato de ditridecilo, ftalato de undecildodecilo, ftalato de deciltridecilo, mezcla (50/50) de ftalatos de dioctilo y didecilo, ftalato de butil bencilo y ftalato de dicitclohexilo.

Muchos de los disolventes útiles en la invención están disponibles comercialmente (Aldrich Chemicals, Sigma Chemicals) o pueden prepararse por esterificación convencional de los respectivos ácidos arilalcanoicos utilizando haluros de ácido y opcionalmente catalizadores de esterificación, como se describe en la Patente US- 5.556.905, que se incorpora aquí por referencia, y en el caso de cetonas, la oxidación de sus respectivos precursores de alcohol secundario.

Disolventes preferidos incluyen alcoholes aromáticos, los ésteres de alquilo y aralquilo inferiores de los ácidos de arilo descritos anteriormente. Ácidos representativos son ácido benzoico y los ácidos ftálicos, tales como ácido ftálico, ácido isoftálico y ácido tereftálico. Los disolventes más preferidos son alcohol bencílico y derivados de ácido benzoico e incluyen, pero no se limitan a, benzoato de metilo, benzoato de etilo, benzoato de n-propilo, benzoato de isopropilo, benzoato de butilo, benzoato de isobutilo, benzoato de sec-butilo, benzoato de terc-butilo, benzoato de isoamilo y benzoato de bencilo, siendo el benzoato de bencilo el más especialmente preferido.

La composición también puede incluir, además del disolvente(s) inmiscible(s) en agua, uno o más disolventes miscibles ("disolventes de componentes") adicionales, a condición de que cualquier disolvente adicional no sea un alcano inferior. Los disolventes componentes compatibles y miscibles con el disolvente(s) primario(s) pueden tener una mayor miscibilidad con agua y las mezclas resultantes todavía pueden mostrar una restricción significativa de la absorción de agua en el implante. Tales mezclas se denominarán "mezclas de disolventes componentes". Las mezclas de disolventes componentes útiles pueden mostrar solubilidades en agua superiores a las de los propios disolventes primarios, generalmente entre 0,1 por ciento en peso y hasta e incluyendo 50 por ciento en peso, preferiblemente hasta e incluyendo 30 por ciento en peso y lo más preferiblemente hasta e incluyendo 10 por ciento en peso, sin afectar perjudicialmente a la restricción de absorción de agua mostrada por los implantes de la invención.

Disolventes componentes útiles en las mezclas de disolventes componentes son aquellos disolventes que son miscibles con el disolvente primario o mezcla de disolventes, e incluyen, pero no se limitan, a triacetina, diacetina, tributirina, citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetil trietilo, citrato de acetil tributilo, trietilglicéridos, fosfato de trietilo, ftalato de dietilo, tartrato de dietilo, aceite mineral, polibuteno, silicona líquida, glicerina, etilenglicol, polietilenglicol, octanol, lactato de etilo, propilenglicol, carbonato de propileno, carbonato de etileno, butirolactona, óxido de etileno, óxido de propileno, N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, glicerol formal, acetato de metilo, acetato de etilo, metil etil cetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurfano, caprolactama, decilmetilsulfóxido, ácido oleico y 1-dodecilazaciclo-heptan-2-ona y mezclas de los mismos.

Mezclas de disolventes preferidos son aquellas en las que el benzoato de bencilo es el disolvente primario y mezclas formadas por benzoato de bencilo y o triacetina, citrato de tributilo, citrato de trietilo o N-metil-2-pirrolidona. Las mezclas preferidas son aquellas en las que el benzoato de bencilo se encuentra presente en peso en una cantidad de 50% o más, más preferiblemente 60% o más y lo más preferiblemente 80% o más de la cantidad total de disolvente presente. Especialmente preferidas son las mezclas 80/20 en peso de benzoato de bencilo/triacetina y benzoato de bencilo/N-metil-2-pirrolidona. En realizaciones adicionales, el disolvente preferido es alcohol bencílico y mezclas formadas por alcohol bencílico y benzoato de bencilo o benzoato de etilo. Las mezclas preferidas de alcohol bencílico/benzoato de bencilo y alcohol bencílico/benzoato de etilo son mezclas 1/99 en peso; mezclas 20/80 en peso; mezclas 30/70 en peso; mezclas 50/50 en peso; mezclas 70/30 en peso; mezclas 80/20 en peso; mezclas 99/1 en peso. Mezclas especialmente preferidas de alcohol bencílico/benzoato de bencilo y alcohol bencílico/benzoato de etilo son mezclas 25/75 en peso y mezclas 75/25 en peso.

En una realización especialmente preferida, el disolvente primario se selecciona de un alcohol aromático y ésteres de alquilo y aralquilo inferiores de ácido benzoico y el polímero es un polímero basado en ácido láctico, más

- preferiblemente PLGA, que tiene un peso molecular promedio en peso que varía de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 10.000; preferiblemente de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 9.000; más preferiblemente de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 8.000 y más preferiblemente, el polímero de bajo peso molecular tiene un peso molecular de aproximadamente 7.000, aproximadamente 6.000, aproximadamente 5.000, aproximadamente 4.000 y aproximadamente 3.000. En la actualidad, los disolventes más preferidos son alcohol bencílico, benzoato de bencilo y los ésteres de alquilo inferior de ácido benzoico, por ejemplo, benzoato de etilo. Los disolventes primarios, por ejemplo, alcohol aromático y ésteres del ácido benzoico pueden utilizarse solos o en una mezcla con otros disolventes miscibles, por ejemplo, triacetina, como se describe en la presente memoria.
- 10 El disolvente o mezcla de disolventes es capaz de disolver el polímero para formar un gel viscoso que puede mantener partículas del agente beneficioso disueltas o dispersas y aisladas del entorno de uso antes de su liberación. Las composiciones de la presente invención proporcionan implantes útiles tanto para la administración sistémica como local de agente beneficioso, teniendo los implantes un índice de dosis de choque bajo. La absorción de agua se controla mediante el uso de un disolvente o mezcla de disolventes componentes que solubiliza o
- 15 plastifica el polímero pero restringe sustancialmente la absorción de agua en el implante. Adicionalmente, las composiciones preferidas pueden proporcionar geles viscosos que tienen una temperatura de transición vítrea que es menor que 37 °C, de tal modo que el gel sigue siendo no rígido durante un periodo de tiempo después de la implantación de 24 horas o más.
- 20 La importancia de la restricción de la absorción de agua y la elección apropiada de un polímero de bajo peso molecular y un disolvente inmiscible en agua para una administración controlada y sostenida durante un breve duración puede ser apreciada por referencia a las Figuras 1-10 que ilustran los perfiles de la velocidad de liberación in vivo para diversas composiciones en función del tiempo.
- 25 El disolvente o mezcla de disolventes está presente generalmente en una cantidad de aproximadamente 95 a aproximadamente 10% en peso, preferiblemente de aproximadamente 80 a aproximadamente 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente 75 a aproximadamente 15% en peso, preferiblemente de aproximadamente 70 a aproximadamente 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente 65 a aproximadamente 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente 65 a aproximadamente 30% en peso y, a menudo aproximadamente 60 a
- 30 aproximadamente 40% en peso del gel viscoso, es decir, las cantidades combinadas de polímero y el disolvente. La relación entre polímero y disolvente varía de aproximadamente 30:70 a aproximadamente 90:10 en peso; preferiblemente de aproximadamente 40:60 a aproximadamente 80:20 en peso; preferiblemente de aproximadamente 50:50 a aproximadamente 75:25 en peso y más preferiblemente de aproximadamente 55:45 a aproximadamente 65:35 en peso.
- 35 Además del control de la absorción de agua y de la dosis de choque inicial asociada mediante la elección del disolvente, los agentes que modulan la solubilidad en agua del agente beneficioso también se pueden utilizar conjuntamente con los disolventes preferidos para controlar la dosis de choque del agente beneficioso desde el implante. Los índices de dosis de choque y porcentaje de agente beneficioso liberado en las primeras veinticuatro
- 40 horas después de la implantación se pueden reducir en un tercio a dos tercios o más mediante el uso de moduladores de la solubilidad asociados con el agente beneficioso. Tales moduladores son generalmente recubrimientos, sustancias que forman complejos o de otro modo se asocian con o estabilizan el agente beneficioso tales como iones metálicos, otros agentes estabilizadores, ceras, lípidos, aceites, emulsiones no polares y similares. El uso de dichos moduladores de la solubilidad puede permitir la utilización de disolventes o mezclas más solubles
- 45 en agua y alcanzar índices de dosis de choque de 8 o menos para las administraciones sistémicas o con respecto a las administraciones locales, la liberación del agente beneficioso en las primeras 24 horas después de la implantación de no más del 40% del agente beneficioso administrado. Preferiblemente, esa liberación no será mayor del 30% y más preferiblemente no será mayor del 20%.
- 50 La absorción de agua limitada por las composiciones de esta invención puede proporcionar a menudo la oportunidad de preparar composiciones sin moduladores de solubilidad cuando en otras composiciones serían necesarios estos moduladores.
- 55 En los casos donde la elección de disolvente y el polímero da lugar a composiciones que restrinjan severamente la absorción de agua por sí mismas, puede ser deseable añadir agentes osmóticos u otros agentes hidroatrayentes que faciliten la absorción de agua a los niveles deseados. Tales agentes pueden ser, por ejemplo, azúcares y similares y son bien conocidos en la técnica.
- 60 La absorción de agua limitada por las composiciones de disolvente-polímero de la presente invención da como resultado composiciones de implante formadas sin los poros en forma de dedos en la superficie de los implantes formados usando procesos de la técnica anterior. Generalmente, una composición de la presente invención toma la forma de un gel similar a una esponja sustancialmente homogéneo, siendo los poros en el interior del implante prácticamente igual que los poros en la superficie del implante. Las composiciones de la presente invención retienen su consistencia similar a un gel y administran un agente beneficioso de una manera controlada, a una velocidad sostenida durante un corto periodo de tiempo al igual que los dispositivos de la técnica anterior. Esto es posible con
- 65 la elección adecuada de los polímeros de bajo peso molecular y los disolventes inmiscibles en agua y además

porque las composiciones de gel de depósito inyectable de la presente invención generalmente tienen una temperatura de transición vítrea, T_g , de menos de la temperatura corporal del sujeto, por ejemplo, 37 °C para los seres humanos. Debido a la inmiscibilidad de los disolventes que son útiles en esta invención con agua, la absorción de agua por el implante está restringida y los poros que lo forman tienden a parecerse a una estructura de celdas cerradas sin un número significativo de poros más grandes o de poros que se extienden desde la superficie hacia el interior del implante que se abran a la superficie del implante. Además, los poros superficiales sólo ofrecen una oportunidad limitada para que el agua de los líquidos corporales entren en el implante inmediatamente después de la implantación, controlando de esta manera el efecto de la dosis de choque. Puesto que las composiciones con frecuencia serán altamente viscosas antes de la implantación, cuando la composición está destinada para la implantación mediante inyección, la viscosidad opcionalmente puede modificarse mediante el uso de reductores de la viscosidad, disolventes miscibles o el uso de emulsionantes, o mediante calentamiento para obtener una composición de gel que tiene una viscosidad o resistencia al cizallamiento suficientemente bajo como para permitir el paso de la composición de gel a través de una aguja.

El límite de la cantidad de agente beneficioso liberado en las primeras 24 horas, ya sea deseado o requerido, dependerá de las circunstancias tales como la duración total del período de administración, la ventana terapéutica para el agente beneficioso, las posibles consecuencias adversas debido a sobredosificación, el coste del agente beneficioso y el tipo de efecto deseado, por ejemplo, sistémico o local. Preferiblemente, el 40% o menos del agente beneficioso se liberará en las primeras 24 horas después de la implantación, en las que el porcentaje se basa en la cantidad total de agente beneficioso a administrar durante la duración del período de administración. Generalmente, se pueden tolerar mayores porcentajes de liberación en las primeras 24 horas pueden ser toleradas si la duración del período de administración es relativamente corto, por ejemplo, un período igual a o menos de dos semanas, preferiblemente aproximadamente 10 días o menos; preferiblemente de aproximadamente 7 días o menos, más preferiblemente de aproximadamente 3 días a aproximadamente 7 días o si el agente beneficioso tiene una amplia ventana terapéutica con poca probabilidad de efectos secundarios o si el agente beneficioso actúa localmente. En ciertas realizaciones, dentro de las 24 horas siguientes a la implantación, el sistema libera menos de o igual al 20% en peso de la cantidad de agente beneficioso a ser administrado durante la duración del período de administración, en el que el período de administración es de 2 semanas. En realizaciones adicionales, dentro de las 24 horas siguientes a la implantación, el sistema libera menos de o igual al 40% en peso de la cantidad de agente beneficioso para administrar durante la duración del período de administración, en el que el período de administración es de una semana. En realizaciones adicionales, dentro de las 24 horas siguientes a la implantación, el sistema libera menos de o igual a 50% en peso de la cantidad de agente beneficioso para administrar durante la duración del período de administración, en el que el período de administración es de tres días.

Dependiendo del disolvente particular o de la mezcla de disolventes seleccionados, el polímero y el agente beneficioso y opcionalmente los moduladores de la solubilidad del agente beneficioso, las composiciones de la presente invención destinadas para la administración sistémica pueden proporcionar una composición de gel que tiene un índice de dosis de choque de 8 o menos, preferiblemente 6 o menos, más preferiblemente 4 o menos y lo más preferiblemente 2 o menos. Las composiciones de PLGA con un peso molecular promedio en peso que varía de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 10.000; preferiblemente de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 9.000; más preferiblemente de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 8.000 y más preferiblemente, el polímero de bajo peso molecular tiene un peso molecular de aproximadamente 7.000, aproximadamente 6.000, aproximadamente 5.000, aproximadamente 4.000 y aproximadamente 3.000, teniendo los disolventes una miscibilidad en agua de menos de 7% en peso, opcionalmente combinados con los otros disolventes, proporcionando implantes destinados a la administración sistémica de agente beneficioso que tienen un índice de dosis de choque de 10 o menos, preferiblemente 7 o menos, más preferiblemente 5 o menos y lo más preferiblemente 3 o menos, son particularmente ventajosas. El uso de mezclas de disolventes como se describe en la presente memoria puede ser particularmente ventajoso como un medio de proporcionar plastificación suficiente de polímero para obtener la formación de gel viscoso y al mismo tiempo cumplir con los índices de dosis de choque y porcentaje de liberación deseados de las composiciones de la invención.

Las composiciones destinadas a la administración local del agente beneficioso se forman de la misma manera que las destinadas para uso sistémico. Sin embargo, dado que la administración local de agente beneficioso a un sujeto no resultará en niveles plasmáticos detectables del agente beneficioso, dichos sistemas tienen que ser caracterizados por un porcentaje del agente beneficioso liberado en un periodo inicial predeterminado, en lugar de por un índice de dosis de choque como se define en la presente memoria. Más generalmente, dicho periodo serán las primeras 24 horas después de la implantación y el porcentaje será igual a la cantidad en peso del agente beneficioso liberado en el periodo (por ejemplo 24 horas) dividido por la cantidad en peso del agente beneficioso destinado a ser administrado en la duración del período de administración; multiplicado por el número 100. Las composiciones de la presente invención tendrán dosis de choque iniciales de 40% o menos, preferiblemente 30% o menos, más preferiblemente 20% o menos, para la mayoría de aplicaciones.

En muchos casos, puede ser deseable reducir la dosis de choque inicial del agente beneficioso durante la administración local para evitar efectos adversos. Por ejemplo, los implantes de la invención que contienen agentes quimioterapéuticos son apropiados para la inyección directa en tumores. Sin embargo, muchos agentes quimioterapéuticos pueden presentar efectos secundarios tóxicos cuando se administran sistémicamente. En

consecuencia, la administración local en el tumor puede ser el método de tratamiento de elección. Sin embargo, es necesario, para evitar la administración de una gran dosis de choque del agente quimioterapéutico si es posible que tal agente entre en los sistemas vascular o linfático, donde puede ocasionar efectos secundarios. Por consiguiente, en tales casos, los sistemas implantables de la presente invención que tiene una dosis de choque limitada como se describe en la presente memoria son ventajosos.

El gel formado mediante la mezcla del polímero y el disolvente muestra generalmente una viscosidad de aproximadamente 100 a aproximadamente 50.000 poises, preferiblemente de aproximadamente 500 a aproximadamente 30.000 poises, más preferiblemente de aproximadamente 500 a aproximadamente 10.000 poises medida a un velocidad de cizallamiento de $1,0 \text{ seg}^{-1}$ y 25°C usando un reómetro Haake aproximadamente 1-2 días después de haberse completado la mezcla. El mezclado del polímero con el disolvente puede lograrse con equipos convencionales de bajo cizallamiento tal como un mezclador planetario doble Ross durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 1 hora, aunque el experto en la técnica puede elegir periodos más cortos y más largos dependiendo de las características físicas particulares de la composición que se prepara. Puesto que la composición de depósito de gel de la invención se administra como una composición inyectable, una consideración compensatoria al formar composiciones de depósito de gel que son geles viscosos es que la composición de polímero/disolvente/agente beneficioso tenga una viscosidad suficientemente baja con el fin de permitir que sea forzada a través de un diámetro pequeño, por ejemplo, aguja de calibre 18-20. Si es necesario, el ajuste de la viscosidad del gel para la inyección se puede lograr con agentes emulsionantes o agentes tixotrópicos como se describe en la presente memoria. Sin embargo, dichas composiciones deben tener una estabilidad dimensional adecuada para permanecer localizada y ser capaces de ser eliminadas si es necesario. Las composiciones de gel o de tipo gel particulares de la presente invención satisfacen dichos requisitos.

Si la composición de polímero se va a administrar como un gel inyectable, se necesitará equilibrar el nivel de disolución del polímero con la viscosidad del gel resultante, para permitir una fuerza razonable que dispense el gel viscoso a partir de una aguja y el posible efecto de la dosis de choque. Los geles muy viscosos permiten que el agente beneficioso sea administrado sin exhibir un efecto de dosis de choque significativo, pero pueden hacer que sea difícil dispensar el gel a través de una aguja. En esos casos, un agente emulsionante puede añadirse opcionalmente a la composición. También, puesto que la viscosidad puede reducirse generalmente a medida que la temperatura de la composición se incrementa, puede ser ventajoso en ciertas aplicaciones reducir la viscosidad del gel mediante calentamiento para proporcionar una composición más fácilmente inyectable. Las características de fluidización por cizallamiento de las composiciones de depósito de gel de la presente invención permiten que sean fácilmente inyectadas en un animal, incluyendo seres humanos utilizando agujas de calibre estándar sin necesidad de presión de dispensación indebida.

Cuando el agente emulsionante se mezcla con el gel viscoso formado a partir del polímero y el disolvente utilizando dispositivos de mezcla estáticos o mecánicos convencionales, tales como un mezclador de orificio, el agente emulsionante forma una fase separada compuesta de gotitas dispersadas de tamaño microscópico que generalmente tienen un diámetro medio de menos de aproximadamente 100 micras. La fase continua está formada por el polímero y el disolvente. Las partículas de agente beneficioso pueden disolverse o dispersarse bien en la fase continua o la fase de gotitas. En la composición tixotrópica resultante, las gotitas de agente emulsionante se alargan en la dirección de la cizalladura y disminuyen sustancialmente la viscosidad del gel viscoso formado a partir del polímero y el disolvente. Por ejemplo, con un gel viscoso que tiene una viscosidad de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 50.000 poises medida a $1,0 \text{ seg}^{-1}$ a 25°C , se puede obtener una reducción en la viscosidad hasta menos de 100 poise cuando se emulsiona con una solución al 10% de etanol/agua a 25°C según se determina mediante un reómetro Haake.

Cuando se utiliza, el agente emulsionante está presente generalmente en una cantidad que varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 80%, preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 60% y, frecuentemente, de 30 a 50% en peso basado en la cantidad de la composición de gel de depósito inyectable, es decir, las cantidades combinadas de polímero, disolvente, agente emulsionante y agente beneficioso. Los agentes emulsionantes incluyen, por ejemplo, los disolventes que no son completamente miscibles con el disolvente de polímero o mezcla de disolventes. Agentes emulsionantes ilustrativos son agua, alcoholes, polioles, ésteres, ácidos carboxílicos, cetonas, aldehídos y mezclas de los mismos. Agentes emulsionantes preferidos son los alcoholes, propilenglicol, etilenglicol, glicerol, agua y las soluciones y mezclas de los mismos. Especialmente preferidos son agua, etanol y alcohol isopropílico y soluciones y mezclas de los mismos. El tipo de agente emulsionante afecta al tamaño de las gotitas dispersadas. Por ejemplo, el etanol proporcionará gotitas que tienen diámetros medios que pueden ser del orden de diez veces más grandes que las gotitas obtenidas con una solución salina isotónica que contiene 0,9% en peso de cloruro de sodio a 21°C .

El agente tixotrópico, es decir, un agente que imparte propiedades tixotrópicas al gel de polímero, se selecciona de los alcanoles inferiores. Alcanol inferior significa un alcohol que contiene 2-6 átomos de carbono y es de cadena lineal o de cadena ramificada. Tales alcoholes pueden ser ejemplificados por etanol, isopropanol, y similares. Es importante destacar que, un agente tixotrópico tal no es un disolvente del polímero. (Véase, por ejemplo, *Development of an in situ forming biodegradable poly-lactide-co-glycolide system for controlled release of proteins*, Lambert, W.J., y Peck, K.D., *Journal of Controlled Release*, 33 (1995) 189-195). Cuando se utiliza, el agente

tixotrópico puede estar presente en cantidades de 0,01 a 15 por ciento en peso, preferiblemente en cantidades de 0,1 a 5 por ciento en peso, y, frecuentemente, en cantidades de 0,5 a 5 por ciento en peso del peso combinado del disolvente y el agente tixotrópico.

- 5 Se ha de entender que el agente emulsionante y/o el agente tixotrópico no constituyen un mero diluyente o un disolvente de polímero que reduce la viscosidad simplemente disminuyendo la concentración de los componentes de la composición. El uso de diluyentes convencionales puede reducir la viscosidad, pero también puede causar el efecto de dosis de choque mencionado anteriormente cuando se inyecta la composición diluida. Por el contrario, la composición de depósito inyectable de la presente invención puede formularse para evitar el efecto de dosis de choque seleccionando el polímero de bajo peso molecular apropiado, el agente disolvente y emulsionante de modo que una vez inyectado en su sitio, el agente emulsionante tiene poco impacto sobre las propiedades de liberación del sistema original.

- 15 Aunque la composición de gel de depósito inyectable de la presente invención preferiblemente adopta la forma de geles viscosos, los medios de administración de los implantes no se limitan a la inyección, aunque a menudo se puede preferir ese modo de administración. Cuando la composición de gel de depósito inyectable se administra como producto de permanencia prolongada, este puede estar formado de tal manera que encaje en una cavidad corporal existente después de la finalización de la cirugía o puede ser aplicado como un gel líquido con brocha o se puede paletizar el gel sobre el tejido residual o hueso. Estas aplicaciones pueden permitir la carga de agente beneficioso en el gel a concentraciones que generalmente son superiores a las presentes en composiciones inyectables.

Agentes beneficiosos:

- 25 El agente beneficioso puede ser cualquier sustancia o sustancias fisiológicamente o farmacológicamente activas opcionalmente en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables y componentes adicionales tales como antioxidantes, agentes estabilizantes, potenciadores de la permeación, etc., que sustancialmente no afecten adversamente a los resultados ventajosos que pueden conseguirse mediante la presente invención. El agente beneficioso puede ser cualquiera de los agentes que se conocen para ser administrados al cuerpo de un ser humano o un animal y que son preferentemente solubles en agua en lugar del disolvente que disuelve el polímero. Estos agentes incluyen agentes farmacológicos, medicamentos, vitaminas, nutrientes, o similares. Entre los tipos de agentes que cumplen esta descripción se incluyen compuestos de bajo peso molecular, proteínas, péptidos, material genético, nutrientes, vitaminas, suplementos alimenticios, esterilizantes sexuales, inhibidores de la fertilidad y promotores de la fertilidad.

- 35 Los agentes farmacológicos que se pueden administrar por la presente invención incluyen fármacos que actúan sobre los nervios periféricos, receptores adrenérgicos, receptores colinérgicos, los músculos esqueléticos, el sistema cardiovascular, músculos lisos, el sistema circulatorio sanguíneo, sitios sinápticos, sitios de unión neuroefectora, sistemas endocrino y hormonal, el sistema inmunitario, el sistema reproductor, el sistema esquelético, sistemas autacoides, los sistemas alimentario y excretor, el sistema de la histamina y el sistema nervioso central. Los agentes adecuados pueden seleccionarse de, por ejemplo, proteínas, enzimas, hormonas, polinucleótidos, nucleoproteínas, polisacáridos, glicoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos, esteroides, analgésicos, anestésicos locales, agentes antibióticos, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunosupresores, agentes anti-inflamatorios, incluyendo corticosteroides antiinflamatorios, agentes antiproliferativos, agentes antimitóticos, agentes angiogénicos, agentes antipsicóticos, agentes para el sistema nervioso central (SNC), anticoagulantes, agentes fibrinolíticos, factores de crecimiento, anticuerpos, fármacos oculares y metabolitos, análogos (incluidos los análogos sintéticos y sustituidos), derivados (incluyendo conjugados agregativos/fusión con otras macromoléculas y conjugados covalentes con restos químicos no relacionados por medios conocidos en la técnica) fragmentos y versiones purificadas, aisladas, recombinantes y químicamente sintetizadas de estas especies.

- 50 Ejemplos de fármacos que pueden ser administrados por la composición de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, procaína, clorhidrato de procaína, tetracaína, clorhidrato de tetracaína, cocaína, clorhidrato de cocaína, cloroprocaina, clorhidrato de cloroprocaina, proparacaína, clorhidrato de proparacaína, piperocaína, clorhidrato de piperocaína, hexilcaína, clorhidrato de hexilcaína, naepaína, clorhidrato de naepaína, benzoxinato, clorhidrato de benzoxinato, ciclometilcaína, clorhidrato de ciclometilcaína, sulfato de ciclometilcaína, lidocaína, clorhidrato de lidocaína, bupivacaína, clorhidrato de bupivacaína, mepivacaína, clorhidrato de mepivacaína, prilocaína, clorhidrato de prilocaína, dibucaína y clorhidrato de dibucaína, etidocaína, benzocaína, propoxicaína, diclonina, pramoxina, oxibuprocaina, edisilato de proclorperzina, sulfato ferroso, ácido aminocaproico, clorhidrato de mecamilamina, clorhidrato de procainamida, sulfato de anfetamina, clorhidrato de metanfetamina, clorhidrato de benzanfetamina, sulfato de isoproterenol, clorhidrato de fenmetrazina, cloruro de betanecol, cloruro de metacolina, clorhidrato de pilocarpina, sulfato de atropina, bromuro de escopolamina, yoduro de isopropamida, cloruro de tridihexetilo, clorhidrato de fenformina, clorhidrato de metilfenidato, colinato de teofilina, clorhidrato de cefalexina, difenidol, clorhidrato de meclizina, maleato de proclorperazina, fenoxibenzamina, maleato de thietilpiperazina, anisindona, tetranitrato de eritritil difenadiona, digoxina, isoflurofato, acetazolamida, metazolamida, bendroflumetiazida, cloropromaída, tolazamida, acetato de clormadinona, fenaglicodol, alopurinol, aspirina, alumínica, metotrexato, acetil sulfisoxazol, eritromicina, hidrocortisona, acetato de hidrocorticosterona, acetato de

cortisona, dexametasona y sus derivados tales como betametasona, triamcinolona, metiltestosterona, 17-S-estradiol, etinil estradiol, etinil estradiol 3-metil éter, prednisolona, acetato de 17 α -hidroxiprogesterona, 19-nor-progesterona, norgestrel, noretindrona, noretisterona, noretiedrona, progesterona, norgesterona, noretinodrel, aspirina, indometacina, naproxeno, fenoprofeno, sulindaco, indoprofeno, nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, propranolol, timolol, atenolol, alprenolol, cimetidina, clonidina, imipramina, levodopa, clorpromazina, metildopa, dihidroxifenilalanina, teofilina, gluconato de calcio, ketoprofeno, ibuprofeno, cefalexina, eritromicina, haloperidol, zomepirac, lactato ferroso, vincamina, diazepam, fenoxibenzamina, diltiazem, milrinona, mandol, quanbenz, hidrocortizida, ranitidina, flurbiprofeno, fenufeno, fluprofeno, tolmetina, alclofenaco, mefenámico, flufenámico, difuinal, nimodipino, nitrendipino, nisoldipino, nicardipino, felodipino, lidoflazina, tiapamilo, galopamilo, amlodipino, mioflazina, lisinopril, enalapril, enalaprilato, captopril, ramipril, famotidina, nizatidina, sucralfato, etintidina, tetratolol, minoxidil, clordiazepóxido, diazepam, amitriptilina e imipramina. Otros ejemplos son proteínas y péptidos que incluyen, pero no se limitan a, proteínas morfogénicas óseas, insulina, colchicina, glucagón, hormona estimulante del tiroides, hormonas paratiroides y epirfisaria, calcitonina, renina, prolactina, corticotrofina, hormona tirotrópica, hormona foliculotrófica, gonadotropina coriónica, hormona liberadora de gonadotropina, somatotropina bovina, somatotropina porcina, oxitocina, vasopresina, GRF, somatostatina, lipresina, pancreocimina, hormona luteinizante, LHRH, agonistas y antagonistas de LHRH, leuprolida, interferones tales como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b e interferón de consenso, interleucinas, factores de crecimiento tales como factores de crecimiento epidérmico (EGF), factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF), factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), factores de crecimiento transformantes- α (TGF- α), factores de crecimiento transformantes- β (TGF- β), eritropoyetina (EPO), factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I), factor de crecimiento similar a la insulina II (IGF-II), interleucina-1, interleucina-2, interleucina-6, interleucina-8, factor de necrosis tumoral α (TNF- α), factor de necrosis tumoral β (TNF- β), interferón- α (IFN- α), interferón- β (IFN- β), interferón- γ (IFN- γ), interferón- ω (IFN- ω), factores estimulantes de colonias (CGF), factor de crecimiento celular vascular (VEGF), trombopoyetina (TPO), factores derivados de células del estroma (SDF), factor de crecimiento de la placenta (PIGF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor neurotrófico ciliar (CNTF), proteínas morfogénicas óseas (BMP), factores de coagulación, factor de liberación de la hormona del páncreas humana, análogos y derivados de estos compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, o sus análogos o derivados.

Otros ejemplos de fármacos que pueden ser administrados por la composición de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, agentes antiproliferativos/antimitóticos que incluyen productos naturales tales como alcaloides de la vinca (es decir, vinblastina, vincristina y vinorelbina), paclitaxel, epididodofilotoxinas (es decir, etopósido, tenipósido), antibióticos (dactinomicina, actinomicina D, daunorrubicina, doxorrubicina e idarrubicina), antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina, enzimas (L-asparaginasa que metaboliza sistemáticamente la L-asparagina y priva a las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina); agentes antiplaquetarios como inhibidores de G(GP)II_bIII_a y antagonistas del receptor de vitronectina; agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas de nitrógeno (mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucilo), etileniminas y metilmelaminas (hexametilmelamina y tiotepa), sulfonatos de alquilo-busulfán, nitrosoureas (carmustina (BCNU) y análogos, estreptozocina), trazenos - dacarbazina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de ácido fólico (metotrexato), análogos de pirimidina (fluorouracilo, floxuridina y citarabina), análogos de purina e inhibidores relacionados (mercaptapurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodesoxiadenosina (cladribina)); complejos de coordinación de platino (cisplatino, carboplatino), procarbazona, hidroxiurea, mitotano, aminoglucetimidida; hormonas (es decir, estrógenos); agentes antipsicóticos, (tales como los fármacos antipsicóticos, neurolépticos, tranquilizantes y agentes antipsicóticos que se unen a la dopamina, histamina, receptores colinérgicos muscarínicos, adrenérgicos y de serotonina, incluyendo pero sin limitarse a fenotiazinas, tioxantenos, butirofenonas, dibenzoxazepinas, dibenzodiazepinas y difenilbutilpiperidinas); agentes del sistema nervioso central (SNC); anticoagulantes (heparina, sales de heparina sintéticas y otros inhibidores de trombina); agentes fibrinolíticos (tales como activador del plasminógeno tisular, estreptoquinasa y uroquinasa), aspirina, dipyridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab; antimigratorios; antisecretorios (breveldina); antiinflamatorios: tales como los esteroides adrenocorticales (cortisol, cortisona, fludrocortisona, prednisona, prednisolona, 6 α -metilprednisolona, triamcinolona, betametasona y dexametasona), agentes no esteroideos (derivados del ácido salicílico, es decir, aspirina; derivados del para-aminofenol, es decir, paracetamol); ácidos indol e indeno acéticos (indometacina, sulindaco y etodalaco), ácidos heteroaril acéticos (tolmetina, diclofenaco, y ketorolaco), ácidos arilpropiónicos (ibuprofeno y derivados), ácidos antranílicos (ácido mefenámico, y ácido meclofenámico), ácidos enólicos (piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona, y oxifentratazona), nabumetona, compuestos de oro (auranofina, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro); inmunosupresores: (ciclosporina, tacrolimus (FK-506), sirolimus (rapamicina), azatioprina, micofenolato mofetilo); agentes angiogénicos: factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF); bloqueador del receptor de la angiotensina; donadores de óxido nítrico; oligonucleótidos anti-sentido y combinaciones de los mismos; inhibidores del ciclo celular, inhibidores de mTOR, e inhibidores de la quinasa de transducción de señales del factor de crecimiento, análogos y derivados de estos compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, o sus análogos o derivados.

En ciertas realizaciones preferidas, el agente beneficioso incluye factores quimiotácticos de crecimiento, factores de crecimiento proliferativos, factores de crecimiento estimulantes y factores de crecimiento peptídicos

transformacionales incluidos genes, precursores, variantes post-traducción, metabolitos, proteínas de unión, receptores, agonistas y antagonistas de los receptores de las siguientes familias de factores de crecimiento: factores de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), factores de crecimiento transformadores (TGF), interleucinas (ILS), factores estimulantes de colonias (CSF, FMC, GCSF, GMCSF), interferones (IFN), factores de crecimiento endotelial (VEGF, EGF), eritropoyetinas (EPO), angiopoyetinas (ANG), factores de crecimiento derivados de la placenta (PIGF) y reguladores de la transcripción inducidos por hipoxia (HIF).

La presente invención también se puede aplicar a agentes quimioterapéuticos para la aplicación local de dichos agentes para evitar o minimizar los efectos secundarios sistémicos. Los geles de la presente invención que contienen agentes quimioterapéuticos pueden inyectarse directamente en el tejido tumoral para la administración sostenida del agente quimioterapéutico en el tiempo. En algunos casos, especialmente después de la resección del tumor, el gel puede implantarse directamente en la cavidad resultante o puede aplicarse al tejido restante como un recubrimiento. En los casos en los que el gel se implanta después de la cirugía, es posible utilizar geles que tengan viscosidades más altas, ya que no tienen que pasar a través de una aguja de diámetro pequeño. Agentes quimioterapéuticos representativos que pueden ser administrados de acuerdo con la práctica de la presente invención incluyen, por ejemplo, carboplatino, cisplatino, paclitaxel, BCNU, vincristina, camptotecina, etopósido, citoquinas, ribozimas, interferones, oligonucleótidos y secuencias de oligonucleótidos que inhiben la traducción o la transcripción de los genes tumorales, derivados funcionales de los anteriores y agentes quimioterapéuticos generalmente conocidos, tales como los descritos en la Patente US-5.651.986. La presente solicitud tiene particular utilidad en la administración sostenida de agentes quimioterapéuticos solubles en agua, tales como, por ejemplo, cisplatino y carboplatino y los derivados solubles en agua de paclitaxel. Estas características de la invención que minimizan el efecto de dosis de choque son particularmente ventajosas en la administración de agentes beneficiosos solubles en agua de todo tipo, pero particularmente aquellos compuestos que son clínicamente útiles y eficaces, pero pueden tener efectos secundarios adversos.

En la medida en que no se menciona anteriormente, también se pueden utilizar los agentes beneficiosos descritos en la mencionada Patente US-5.242.910. Una ventaja particular de la presente invención es que materiales, tales como proteínas, como se ejemplifica por la enzima lisozima y ADNc, y ADN incorporado en vectores tanto virales como no virales, que son difíciles de microencapsular o procesar en microesferas, se pueden incorporar en las composiciones de la presente invención sin el nivel de degradación causado por la exposición a altas temperaturas y disolventes de desnaturalización a menudo presentes en otras técnicas de procesamiento.

El agente beneficioso se incorpora preferiblemente en el gel viscoso formado a partir del polímero y el disolvente en forma de partículas que tienen generalmente un tamaño medio de partículas de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 micras, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 micras y frecuentemente de 30 a 125 micras. Por ejemplo, partículas que tienen un tamaño medio de partículas de aproximadamente 5 micras se han producido mediante secado por pulverización o secado por congelación de una mezcla acuosa que contiene 50% de sacarosa y 50% de lisozima de pollo (en base de peso seco) y mezclas de 10-20% de hGH y acetato de zinc 15-30 mM. Tales partículas se han usado en algunos de los ejemplos ilustrados en las figuras. También se pueden utilizar procesos de liofilización convencionales para formar partículas de agentes beneficiosos de tamaños diversos utilizando ciclos de congelación y secado adecuados.

Para formar una suspensión o dispersión de partículas del agente beneficioso en el gel viscoso formado a partir del polímero y el disolvente, se puede usar cualquier dispositivo de baja cizalladura convencional tal como un mezclador planetario doble Ross en condiciones ambientales. De esta manera, la distribución eficiente del agente beneficioso se puede lograr sustancialmente sin degradar el agente beneficioso.

El agente beneficioso generalmente se disuelve o dispersa en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 40%, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 2% a aproximadamente 30% y con frecuencia de 2 a 20% en peso de las cantidades combinadas de polímero, disolvente y agente beneficioso. Dependiendo de la cantidad de agente beneficioso presente en la composición, se pueden obtener diferentes perfiles de liberación e índices de dosis de choque. Más específicamente, para un polímero y disolvente dado, ajustando las cantidades de estos componentes y la cantidad del agente beneficioso, se puede obtener un perfil de liberación que depende más de la degradación del polímero que de la difusión del agente beneficioso desde la composición o viceversa. A este respecto, a tasas inferiores de carga del agente beneficioso, generalmente se obtiene un perfil de liberación que refleja la degradación del polímero en el que la velocidad de liberación aumenta con el tiempo. A mayores tasas de carga, generalmente se obtiene un perfil de liberación causado por la difusión del agente beneficioso en el que la velocidad de liberación disminuye con el tiempo. A tasas de carga intermedias, se obtienen perfiles de liberación combinados de manera que si se desea, se puede obtener una velocidad de liberación sustancialmente constante. A fin de minimizar la dosis de choque, se prefiere una carga de agente beneficioso en el orden del 30% o menos en peso de la composición de gel global, es decir, polímero, disolvente y agente beneficioso y la carga de 20% o menos es más preferida.

Las velocidades de liberación y las tasas de carga de agente beneficioso se ajustarán para proporcionar la administración terapéuticamente eficaz del agente beneficioso durante el período de liberación sostenida deseado. Preferiblemente, el agente beneficioso estará presente en el gel polimérico en concentraciones que están por encima de la concentración de saturación de agente beneficioso en agua para proporcionar un depósito de fármaco desde el cual se dispensa el agente beneficioso. Aunque la velocidad de liberación del agente beneficioso depende de las circunstancias particulares, tales como el agente beneficioso a administrar, se pueden obtener velocidades de liberación en el orden de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 microgramos/día, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 microgramos por día, durante períodos de aproximadamente 3 a aproximadamente dos semanas. Se pueden administrar cantidades mayores cuando la administración se produce en períodos más cortos. En general, una mayor velocidad de liberación es posible si se puede tolerar una dosis de choque más alta. En los casos en que la composición de gel se implanta quirúrgicamente, o se usa como un depósito "de permanencia prolongada" cuando se lleva a cabo al mismo tiempo la cirugía para tratar el estado patológico u otro trastorno, es posible proporcionar dosis más altas que las que normalmente se administrarían si el implante se hubiese inyectado. Además, la dosis de agente beneficioso puede controlarse ajustando el volumen del gel implantado o el gel inyectable inyectado.

Las Figuras 1-9 ilustran perfiles de liberación representativos de diversos agentes beneficiosos obtenidos en ratas a partir de composiciones preferidas de esta invención. Como se ilustra en las figuras, las formulaciones de gel de depósito inyectable de la invención que comprenden polímeros de bajo peso molecular proporcionan una liberación sostenida y controlada de un agente beneficioso durante un corto período de tiempo igual o menos de dos semanas.

Componentes opcionales adicionales:

En la composición de gel de depósito inyectable pueden estar presentes otros componentes, en la medida en que se deseen o proporcionen propiedades útiles a la composición, tales como polietilenglicol, agentes higroscópicos, agentes estabilizadores, agentes formadores de poros y otros. Cuando la composición incluye un péptido o una proteína que es soluble o inestable en un entorno acuoso, puede ser muy deseable incluir un modulador de la solubilidad, que puede ser, por ejemplo, un agente estabilizante, en la composición. Varios agentes de modulación se describen en las Patentes US-5.654.010 y US-5.656.297 que se incorporan aquí por referencia. En el caso de la hGH, por ejemplo, es preferible incluir una cantidad de una sal de un metal divalente, preferiblemente cinc. Ejemplos de tales moduladores y agentes estabilizantes, que pueden formar complejos con el agente beneficioso o asociarse para proporcionar el efecto estabilizante o de modulación de la liberación, incluyen cationes metálicos, preferiblemente divalentes, presentes en la composición como carbonato de magnesio, carbonato de zinc, carbonato de calcio, acetato de magnesio, sulfato de magnesio, acetato de zinc, sulfato de zinc, cloruro de zinc, cloruro de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, otros antiácidos y similares. Las cantidades de tales agentes utilizados dependerán de la naturaleza del complejo formado, en su caso, o de la naturaleza de la asociación entre el agente beneficioso y el agente. Por lo general, se pueden utilizar relaciones molares entre el modulador de la solubilidad o agente estabilizante y el agente beneficioso de aproximadamente 100: 1 a 1:1, preferiblemente de 10:1 a 1:1.

Los agentes formadores de poros incluyen, materiales biocompatibles que al entrar en contacto con los líquidos corporales se disuelven, dispersan o degradan para crear poros o canales en la matriz polimérica. Generalmente, materiales orgánicos y no orgánicos que son solubles en agua tales como azúcares (por ejemplo, sacarosa, dextrosa), sales solubles en agua (por ejemplo, cloruro de sodio, fosfato de sodio, cloruro de potasio y carbonato de sodio), disolventes solubles en agua tales como N- metil-2-pirrolidona y polietilenglicol y polímeros solubles en agua (por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares) se pueden usar convenientemente como formadores de poros. Tales materiales pueden estar presentes en cantidades que varían desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente el 100% del peso del polímero, pero serán generalmente menos de 50% y más generalmente menos de 10-20% del peso del polímero.

Utilidad y administración:

Los medios de administración de las composiciones de depósito de gel no se limitan a la inyección, aunque a menudo se puede preferir ese modo de administración. Cuando la composición de depósito de gel se administra como un producto de permanencia prolongada, este puede formarse para encajar en una cavidad corporal existente después de la finalización de la cirugía o puede ser aplicado como un gel líquido con brocha o paletizando el gel sobre el tejido o hueso residual. Dichas aplicaciones podrán permitir la carga de agente beneficioso en el gel a concentraciones generalmente más altas que las existentes en las composiciones inyectables.

Las composiciones de esta invención sin agente beneficioso resultan útiles para la cicatrización de heridas, la reparación de huesos y otros fines de soporte estructural.

Para comprender mejor los diversos aspectos de la presente invención, los resultados expuestos en las figuras anteriormente descritas se obtuvieron de acuerdo con los siguientes ejemplos.

Ejemplo de referencia 1Preparación de gel de depósito

- 5 Un vehículo de gel para uso en un depósito inyectable de la composición se preparó como sigue. Se taró un recipiente de vidrio en una balanza de carga superior Mettler PJ3000. Se pesó en el recipiente de vidrio poli(D,L-láctido-co-glicólido) (PLGA), disponible como 50:50 DL-PLG con una viscosidad inherente de 0,15 (PLGA-BPI, Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, AL) y se pesó en el recipiente de vidrio 50:50 Resomer® RG502 (PLGA RG 502). El recipiente de vidrio que contiene el polímero fue tarado y se añadió el disolvente correspondiente. Las
- 10 cantidades expresadas como porcentajes para diversas combinaciones de polímero/disolvente se exponen en la Tabla 1, a continuación. La mezcla de polímero/disolvente se agitó a 250 ± 50 rpm (IKA agitador eléctrico, IKH-Werke GmbH & Co., Stanfen, Alemania) durante aproximadamente 5 ó 10 minutos, dando lugar a una sustancia de tipo pasta pegajosa que contiene partículas de polímero. El recipiente que contiene la mezcla de polímero/disolvente se selló y se colocó en una incubadora de temperatura controlada equilibrada a 37°C durante 1 a 4 días, con
- 15 agitación intermitente, dependiendo del tipo de disolvente y de polímero y de las relaciones entre disolvente y polímero. La mezcla de polímero/disolvente se retiró de la incubadora cuando adquirió el aspecto de una solución homogénea de color ámbar claro. Posteriormente, la mezcla se colocó en una estufa (65°C) durante 30 minutos. Se observó que el PLGA se disolvió en la mezcla después de la retirada del horno.
- 20 Se preparan vehículos de depósito de gel adicional con los siguientes disolventes o mezclas de disolventes: benzoato de bencilo ("BB"), alcohol bencílico ("AB"), benzoato de etilo ("BE"), BB/AB, BB/etanol, BB/BE y los siguientes polímeros: poli(D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 Resomer® RG502, código 0000366, poli(D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 Resomer® RG502H, PLGA-502H, código nº 260.187, poli(D,L-láctido (Resomer® R 202, Resomer® R 203); polidioxanona (Resomer® X 210) (Boehringer Ingelheim Chemicals, Inc., Petersburg, VA); DL-láctido/glicólido
- 25 100:0 (MEDISORB® Polymer 100 DL High, MEDISORB® Polymer 100 DL Low); DL-láctido/glicólido 85/15 (MEDISORB® Polymer 8515 DL High, MEDISORB® Polymer 8515 DL Low); DL-láctido/glicólido 75/25 (MEDISORB® Polymer 7525 DL High, MEDISORB® Polymer 7525 DL Low); DL-láctido/glicólido 65/35 (MEDISORB® Polymer 6535 DL High, MEDISORB® Polymer 6535 DL Low); DL-láctido/glicólido 54/46 (MEDISORB® Polymer 5050 DL High, MEDISORB® Polymer 5050 DL Low) y DL-láctido/glicólido 54/46 (MEDISORB® Polymer 5050 DL 2A(3), MEDISORB® Polymer 5050 DL 3A(3), MEDISORB® Polymer 5050 DL 4A (3)) (Medisorb Technologies International LP, Cincinnati, OH) y Poli D,L-láctido-co-glicólido 50:50; Poli D,L-láctido-co-glicólido 65:35; Poli D,L-láctido-co-glicólido 75:25; Poli D,L-láctido-co-glicólido 85:15; Poli DL-láctido; Poli L-láctido; Poli glicólido; Poli ϵ -caprolactona; Poli DL-láctido-co-caprolactona 25:75 y Poli DL-láctido-co-caprolactona 75:25 (Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, AL).
- 35

Ejemplo de Referencia 2Preparación de partículas de hGH

- 40 Las partículas de hormona de crecimiento humana (hGH) (que contienen opcionalmente acetato de zinc) se prepararon como sigue: una solución de hGH (5 mg/ml) en agua (BresaGen Corporation, Adelaida, Australia) se concentró a 10 mg/ml utilizando un aparato de diafiltración con selector de concentración/diálisis. La solución de hGH diafiltrada se lavó con 5 veces el volumen de la solución de tris o tampón de fosfato (pH 7,6). Las partículas de la hGH se formaron a continuación mediante secado por pulverización o liofilización usando técnicas
- 45 convencionales. Las soluciones de tampón fosfato (5 o 50 mM) que contienen hGH (5 mg/ml) (y opcionalmente diversos niveles de acetato de cinc (0 a 30 mM) cuando se preparaban partículas complejadas con Zn) se secaron por pulverización en seco utilizando un secador Yamato Mini Spray en el que se ajustaron los siguientes parámetros:

Parámetro del secador por pulverización	Ajuste
Aire de atomización	2 psi
Temperatura de entrada	120°C
Dial del aspirador	7,5
Bomba de la solución	2-4
Válvula principal de aire	40-45 psi

- 50 Se obtuvieron partículas de hGH que tienen un intervalo de tamaño entre 2-100 micras. Se prepararon partículas liofilizadas a partir de soluciones de tampón tris (5 o 50 mM: pH 7,6) que contiene la hGH (5 mg/ml) usando un liofilizador DuraStop μP de acuerdo con los siguientes ciclos de congelación y secado:

Ciclo de congelación	Disminuir a $2,5^\circ\text{C}/\text{min}$ hasta -30°C y mantener durante 30 min
	Disminuir a $2,5^\circ\text{C}/\text{min}$ hasta -30°C y mantener durante 30 min

Ciclo de secado	Disminuir a 0,5 °C/min hasta 10 °C y mantener durante 960 min
	Disminuir a 0,5 °C/min hasta 20 °C y mantener durante 480 min
	Disminuir a 0,5 °C/min hasta 25 °C y mantener durante 300 min
	Disminuir a 0,5 °C/min hasta 30 °C y mantener durante 300 min
	Disminuir a 0,5 °C/min hasta 5 °C y mantener durante 5.000 min

Se obtuvieron partículas de hGH que tienen un intervalo de tamaño entre 2-100 micras.

5 Ejemplo de Referencia 3

Preparación de partículas de hGH-ácido esteárico

Las partículas de hormona de crecimiento humana (hGH) se prepararon como sigue: la hGH liofilizada (3,22 gramos, Pharmacia-Upjohn, Estocolmo, Suecia) y el ácido esteárico (3,22 gramos, 95% de pureza, Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO) se mezclaron y se trituraron. El material molido se comprimió en una matriz redonda de 13 mm, con una fuerza de 10.000 libras durante 5 minutos. Los comprimidos se molieron y se tamizaron a través de un tamiz de malla 70, seguido de un tamiz de malla 400 para obtener partículas que tienen un intervalo de tamaño entre 38 y 212 micras.

15 Ejemplo de Referencia 4

Preparación de la base de bupivacaína

Se disolvió clorhidrato de bupivacaína (Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO) en agua desionizada (DI) a una concentración de 40 mg/ml (saturación). Una cantidad calculada de hidróxido de sodio (solución 1 N) se añadió a la solución y el pH de las mezclas finales se ajustó a 10 para precipitar la base de BP. El producto precipitado se filtró y se lavó adicionalmente con agua DI durante al menos tres veces. El producto precipitado se secó a aproximadamente 40 °C en vacío durante 24 h.

25 Ejemplo de Referencia 5

Preparación de partículas de bupivacaína

Las partículas del fármaco bupivacaína utilizando clorhidrato de bupivacaína (Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO) o base de bupivacaína preparada de acuerdo con ejemplo 4 y la sal clorhidrato, se prepararon como sigue. La bupivacaína se trituró y a continuación se tamizó hasta un intervalo fijo con tamices de acero inoxidable de 3". Los intervalos típicos incluyen de 25 µm a 38 µm, de 38 µm a 63 µm y de 63 µm a 125 µm.

35 Ejemplo de referencia 6

Preparación de partículas de bupivacaína-ácido esteárico

Las partículas de bupivacaína se prepararon como se indica a continuación: clorhidrato de bupivacaína (100 g, Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO) se trituraron y se tamizaron a través de tamices de 63 -125 micras. Las partículas de bupivacaína y ácido esteárico (100 g, 95% de pureza, Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO) se mezclaron y se trituraron. El material molido se comprimió en una matriz redonda de 13 mm, con una fuerza de 5.000 libras durante 5 minutos. Los comprimidos se molieron y se tamizaron a través de un tamiz de malla 120, seguido de un tamiz de malla 230 para obtener partículas que tienen un intervalo de tamaño entre 638 y 125 micras.

45 Ejemplo 1

Carga de fármaco

Las partículas que comprenden agente beneficioso con o sin ácido esteárico preparado como anteriormente se añadieron a un vehículo de gel en una cantidad de 10 - 30% en peso y se mezclaron manualmente hasta que el polvo seco se humedeció por completo. A continuación, la mezcla de partícula/gel de color amarillo claro lechoso se mezcló a fondo por mezcla convencional usando un agitador mecánico Caframo con una espátula metálica de punta cuadrada conectada. Las formulaciones resultantes se ilustran en las Tablas 1, 2 y 3 a continuación.

55

Tabla 1

Formulación	PLGA RG502a (% en peso)	PLGAb BPM (% en peso)	Benzoato de bencilo (% en peso)
* 1c	45	0	45
2c	0	45	45
* 3d	45	0	45
4d	0	45	45

a = PLGA RG 502, PM = 16.000.
b = PLGA de bajo peso molecular (BPM, PM = 8000) con un grupo final éster.
c = Carga de clorhidrato de bupivacaína al 10%.
d = Carga de base de bupivacaína al 10%
* = Comparativo; no es un ejemplo de la presente invención

Tabla 2

Formulación	PLGA RG502a (% en peso)	PLGAe BPM (% en peso)	Benzoato de bencilo (% en peso)
* 5f	45	0	45
6f	0	45	45
7f	0	63	27

a = PLGA RG 502, PM = 16.000.
e = PLGA de bajo peso molecular (BPM, PM = 7.000) con un grupo final éster.
f = Carga de hGH al 5%.
* = Comparativo; no es un ejemplo de la presente invención

5

Tabla 3

Formulación	PLGA BPM (% en peso)	PLGAch BPM (% en peso)	Benzoato de bencilo (% en peso)	Alcohol bencílico (% en peso)
8i	58,5	0	31,5	0
* 9i	58,5	0	0	31,5

g = PLGA de bajo peso molecular (BPM, PM = 8.000) con un grupo final éster.
h = PLGA de bajo peso molecular (BPM, PM = 10.000) con un grupo final carboxilo.
i = Carga de clorhidrato de bupivacaína al 10%.
j = Clorhidrato de bupivacaína al 10% y carga de SA al 10%.
* = Comparativo; no es un ejemplo de la presente invención

Se preparó un número representativo de composiciones de gel de depósito implantables de acuerdo con los procedimientos anteriores y se ensayó la liberación in vitro del agente beneficioso como una función del tiempo y también en estudios in vivo en ratas para determinar la liberación del agente beneficioso como se determina por concentraciones de plasma sanguíneo de agente beneficioso como una función del tiempo.

Ejemplo 2

Estudios in vivo de bupivacaína

Se llevaron a cabo estudios in vivo en ratas (4 ó 5 por grupo) siguiendo un protocolo abierto para determinar los niveles plasmáticos de bupivacaína tras la administración sistémica de bupivacaína a través de los sistemas de implante de esta invención. Se cargaron las formulaciones de bupivacaína de gel de depósito en jeringas desechables de 0,5 cc personalizadas. Se conectaron agujas de calibre 18 desechables a las jeringas y se calentaron a 37 °C usando un baño de circulación. Las formulaciones de bupivacaína de gel de depósito se inyectaron en ratas y se extrajo sangre a intervalos de tiempo especificados (1 hora, 4 horas y los días 1, 2, 5, 7, 9, 14, 21 y 28) y se analizó la bupivacaína utilizando CL/EM.

Las Figuras 1, 2 y 3 ilustran perfiles de liberación in vivo representativos del clorhidrato de bupivacaína y la base de bupivacaína obtenidos en ratas de diferentes formulaciones de depósito, incluidas las de la presente invención. El perfil de liberación in vivo de las formulaciones de depósito con PLGA de bajo peso molecular (formulaciones 2 y 4 en las figuras 1, 2 y 3) presentaban una liberación de duración corta durante aproximadamente 7 días, comparable a las formulaciones de control (con PLGA de mayor peso molecular). Por lo tanto, las formulaciones de gel de depósito inyectables de la invención que comprenden polímeros de bajo peso molecular proporcionan una liberación sostenida y controlada de un agente beneficioso durante un corto período de tiempo igual o inferior a dos semanas.

Ejemplo 3Estudios de la hGH in vivo

- 5 Se llevaron a cabo estudios in vivo de hGH en ratas siguiendo un protocolo abierto para determinar los niveles séricos de hGH tras la administración sistémica de hGH a través de las composiciones de gel de depósito inyectables de esta invención. Se cargaron las formulaciones de hGH de gel de depósito en jeringas desechables de 0,5 cc personalizadas. Se conectaron agujas de calibre 16 desechables a las jeringas y se calentaron a 37 °C usando un baño de circulación. Las formulaciones de hGH de gel de depósito se inyectaron en ratas y se extrajo
- 10 sangre a intervalos de tiempo especificados. Todas las muestras de suero se almacenaron a 4 °C antes del análisis. Las muestras se analizaron para determinar el contenido de hGH intacta utilizando un radioinmunoensayo (RIA).

Las Figuras 4, 5 y 6 ilustran perfiles de liberación in vivo representativos de la hormona de crecimiento humana ("hGH") obtenidos en ratas a partir de diversas formulaciones de depósito, incluidas las de la presente invención. El

15 perfil de liberación in vivo de las formulaciones de depósito con PLGA de bajo peso molecular (formulaciones 6 y 7 en las Figuras 4, 5 y 6) presentaban una liberación de duración corta durante aproximadamente 7-14 días, comparable a las formulaciones de control (con PLGA de mayor peso molecular). Por lo tanto, las formulaciones de gel de depósito inyectables de la invención que comprenden polímeros de bajo peso molecular proporcionan una liberación sostenida y controlada de un agente beneficioso durante un corto período de tiempo igual o inferior a dos

20 semanas.

Ejemplo 4Estudios in vivo en la formulación de depósito de bupivacaína

- 25 A partir de PGLA de bajo peso molecular se pueden preparar varias formulaciones de depósito, ya sea con un grupo terminal éster o grupos terminales carboxilo.

La Figura 7 ilustra perfiles de liberación in vivo de bupivacaína representativos obtenidos en ratas a partir de

30 formulaciones de depósito preparadas con PLGA de bajo peso molecular, ya sea en BB o en AB.

Como se ilustra en este ejemplo, mediante el uso de PLGA de bajo peso molecular terminado con un extremo de grupo éster, se puede lograr una liberación de corta duración del agente activo.

Ejemplo de Referencia 7Mediciones de calorimetría diferencial de barrido (DSC) en polímeros PLGA

- La temperatura de transición vítrea de varios polímeros de PLGA de bajo peso molecular usados en la presente
- 40 invención se determinó usando un calorímetro diferencial de barrido (DSC) (Perkin Elmer Pyris 1, Shelton, CT). El plato de muestras del DSC se taró en una balanza de carga superior Mettler PJ3000. En la bandeja se colocaron al menos 20 mg de muestra de polímero. Se registró el peso de la muestra. Se colocó la cubierta de la bandeja del DSC sobre la bandeja y se usó una prensa para sellar la bandeja. La temperatura fue escaneada en incrementos de 10 °C desde -50 °C hasta 90 °C.

Las Figuras 8 y 9 ilustran las diferencias en los diagramas DSC del PLGA de bajo peso molecular utilizado en las formulaciones presentadas en esta invención con extremos terminales con un grupo éster o carboxilo. Estos datos demuestran que los polímeros de PLGA de bajo peso molecular utilizados en esta invención tienen una temperatura de transición vítrea ("Tg") superior a 30 °C.

Ejemplo de Referencia 8Degradación in vitro de polímeros de PLGA

- Los perfiles de degradación de los polímeros de PLGA de bajo peso molecular utilizados en la presente invención se
- 55 llevaron a cabo in vitro a 37 °C en tampón PBS para determinar la tasa de pérdida de masa del polímero PLGA como una función del tiempo. Cada uno de los copolímeros comprendía un conjunto de muestra. Aproximadamente 25 discos (100 ± 5 mg cada uno) se prensaron usando una matriz de acero inoxidable de 13 mm. La muestra se presionó con 10 toneladas de fuerza durante aproximadamente 10 minutos utilizando una prensa Carver. Los discos se conservaron en un vial de vidrio en un horno de vacío a temperatura ambiente y 25 mm Hg hasta que estuvieron
- 60 listos para su uso en el baño de degradación. Este procedimiento se repitió para cada polímero ensayado. Se preparó una solución salina tamponada con fosfato (PBS) (50 mM, pH 7,4) con azida de sodio (0,1 N). Se pesó un disco de muestra en el vial tarado y se registró como peso inicial (M_{inicial}). Se pipeteó PBS (10 ml) en cada vial. El vial se tapó de forma segura y se colocó en un baño de agua con agitación 37 °C. El tampón se cambió dos veces a la semana antes de registrar el pH de la solución. En los puntos de tiempo designados previamente, las muestras se retiraron del baño de tampón, se enjuagaron con agua desionizada Milli-Q, se secaron superficialmente y se
- 65

pesaron. El peso de la muestra se registró como peso húmedo ($M_{\text{húmedo}}$). La muestra se colocó en un vial de liofilización 10 ml y se colocó en un congelador (-20 °C) antes de la liofilización. Después de la liofilización, las muestras se pesaron de nuevo y se registran como peso seco ($M_{\text{liofilizado}}$). La pérdida de masa en porcentaje se define como $\{(M_{\text{liofilizado}} - M_{\text{inicial}})/M_{\text{inicial}}\} \times 100\%$.

La Figura 10 ilustra los perfiles de pérdida de masa de los tres PLGA usados en las formulaciones descritas anteriormente. Aquí se puede ver que cada uno de los tres polímeros utilizados tiene tasas de degradación significativamente diferentes. El PLGA de bajo peso molecular, ya sea con un grupo terminal éster o un grupo terminal carboxilo tiene una tasa de degradación significativamente más rápida que el que tiene mayor peso molecular. Esto representa una situación más favorable para los depósitos de corta duración preferidos en los que el polímero se degrada tan pronto como los agentes activos se liberan del depósito. De acuerdo con diversos aspectos de la presente invención, se pueden obtener una o más ventajas significativas. Más específicamente, usando pasos de procesamiento simples, se puede obtener una composición de gel de depósito que puede inyectarse en su sitio en un animal sin cirugía usando una fuerza de dispensación baja con agujas estándar. Una vez en su lugar, la composición volverá rápidamente a su viscosidad original y puede exhibir un rápido endurecimiento para evitar sustancialmente un efecto de dosis de carga y proporcionar el perfil de liberación del agente beneficioso deseado. Además, una vez que el agente beneficioso ha sido completamente administrado, no hay ninguna necesidad de eliminar la composición, ya que es totalmente biodegradable. Como una ventaja adicional más, la presente invención evita el uso de técnicas de micropartículas o de microencapsulación que pueden degradar determinados agentes beneficiosos, como fármacos de tipo péptido y ácido nucleico y cuyas micropartículas y microcápsulas puedan ser vez difíciles de eliminar del entorno de uso. Puesto que el gel viscoso se forma sin la necesidad de agua, temperaturas extremas u otros disolventes, las partículas suspendidas de agente beneficioso permanecen secas y en su configuración original, lo que contribuye a la estabilidad de las mismas. Además, puesto que se forma una masa, la composición de gel de depósito inyectable se puede recuperar del entorno de uso si se desea.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de depósito inyectable que comprende:

- 5 (a) un polímero biocompatible bioerosionable de bajo peso molecular;
 - (b) un disolvente seleccionado de entre el grupo que consiste en alcoholes aromáticos, ésteres de ácidos aromáticos, cetonas aromáticas y mezclas de los mismos, teniendo dicho disolvente una miscibilidad en agua de menos de o igual a 7% a 25 °C y presente en una cantidad eficaz para plastificar el polímero y formar un gel con el mismo; y
 - 10 (c) un agente beneficioso;
- en el que el polímero de bajo peso molecular tiene un peso molecular promedio en peso que varía de 3.000 a 10.000; y
- en el que dicha composición inyectable no es una de las siguientes (i) a (iii):
- 15 (i) una composición de depósito inyectable que comprende: un polímero biocompatible, bioerosionable, un alcohol aromático que tiene miscibilidad en agua de menos de o igual a 7% en peso a 25 °C, en una cantidad efectiva para plastificar el polímero y formar un gel con el mismo y un agente beneficioso; en el que la composición está libre de alcoholes inferiores monohídricos;
 - 20 (ii) una composición de depósito inyectable que comprende: un polímero biocompatible, bioerosionable; un disolvente seleccionado de entre el grupo que consiste en ésteres de ácidos aromáticos, cetonas aromáticas y mezclas de los mismos, teniendo dicho disolvente una miscibilidad en agua de menos de o igual a 7% a 25 °C y presente en una cantidad efectiva para plastificar el polímero y formar un gel con el mismo; una cantidad tixotrópica eficaz de un alcohol aromático que tiene miscibilidad en agua de menos de o igual a 7% y un agente beneficioso; en la que la composición está libre de alcoholes inferiores monohídricos; y
 - 25 (iii) una formulación que consiste en: 58,5% de polímero poli(D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 que tiene un peso molecular de 8.000; 31,5% de benzoato de bencilo y 10% de bupivacaína.

2. La composición de depósito inyectable de la reivindicación 1, en la que el disolvente es alcohol bencílico o benzoato de bencilo.

3. La composición de depósito inyectable de la reivindicación 1, en la que el disolvente es una mezcla de alcohol bencílico y benzoato de bencilo.

4. La composición de depósito inyectable de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el polímero es un polímero basado en ácido láctico.

5. La composición de depósito inyectable de la reivindicación 4, en la que el polímero es un copolímero de poli(láctido-co-glicólido).

6. La composición de depósito inyectable de la reivindicación 5, en la que la relación ácido láctico:ácido glicólico es de aproximadamente 50:50.

7. La composición de depósito inyectable de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el polímero de bajo peso molecular tiene un peso molecular promedio en peso que varía de 3.000 a 8.000.

8. La composición de depósito inyectable de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el polímero de bajo peso molecular tiene un peso molecular promedio en peso que varía de 4.000 a 6.000.

9. La composición de depósito inyectable de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el polímero representa 5% en peso a 90% en peso de la composición.

10. La composición de depósito inyectable de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el agente beneficioso se selecciona de anestésicos locales.

11. La composición de depósito inyectable de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el agente beneficioso es bupivacaína.

12. La composición de depósito inyectable de la reivindicación 11, en la que dicha bupivacaína está presente en la forma de base de bupivacaína o clorhidrato de bupivacaína.

13. La composición de depósito inyectable de una de las reivindicaciones precedentes, en la que el agente beneficioso está presente en una cantidad de 0,1 a 50% en peso de las cantidades combinadas del polímero, el disolvente y el agente beneficioso.

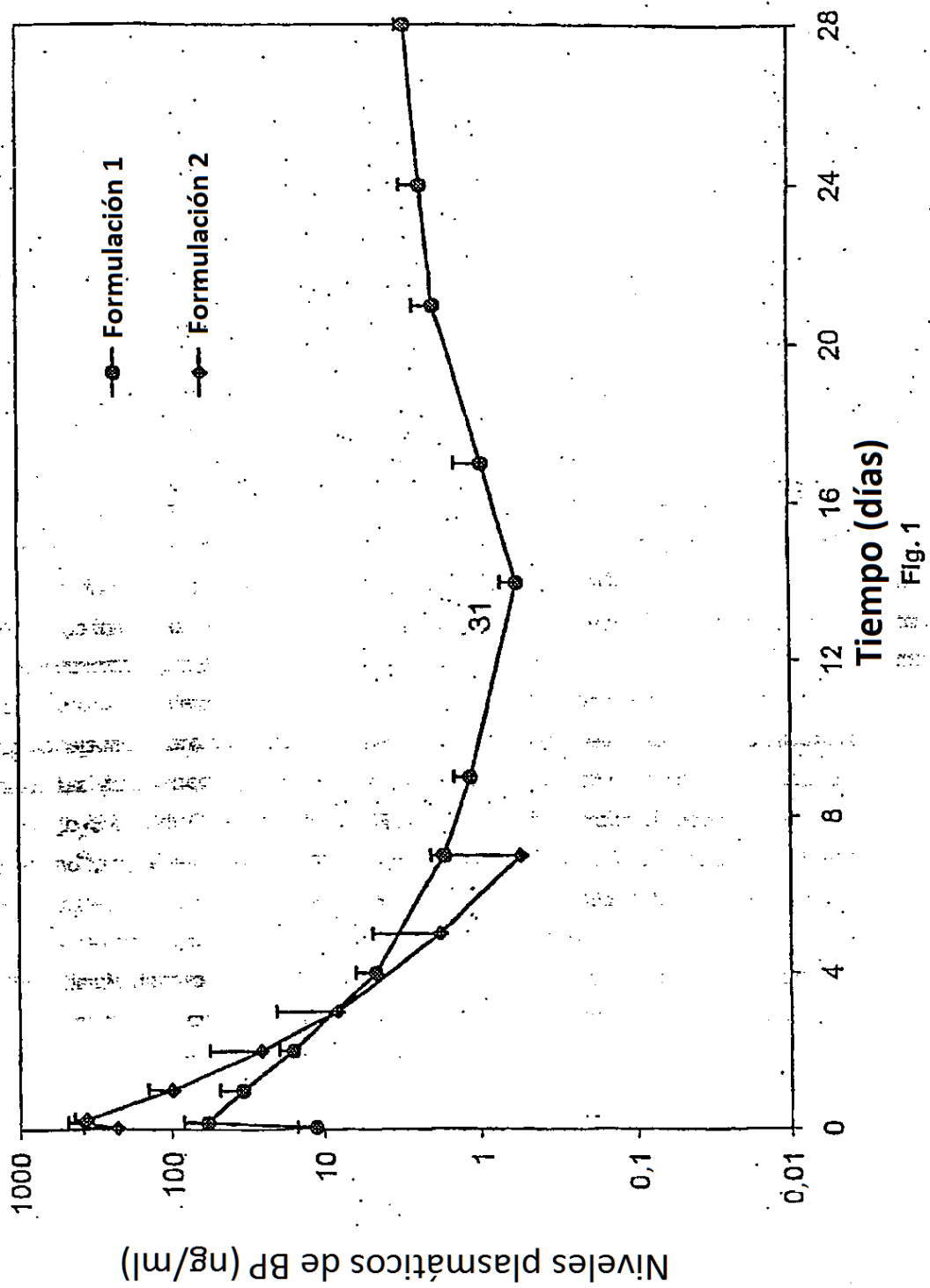
14. La composición de depósito inyectable de acuerdo con la reivindicación 13, en la que el agente beneficioso está presente en una cantidad de 2 a 30% en peso de las cantidades combinadas del polímero, el disolvente y el agente

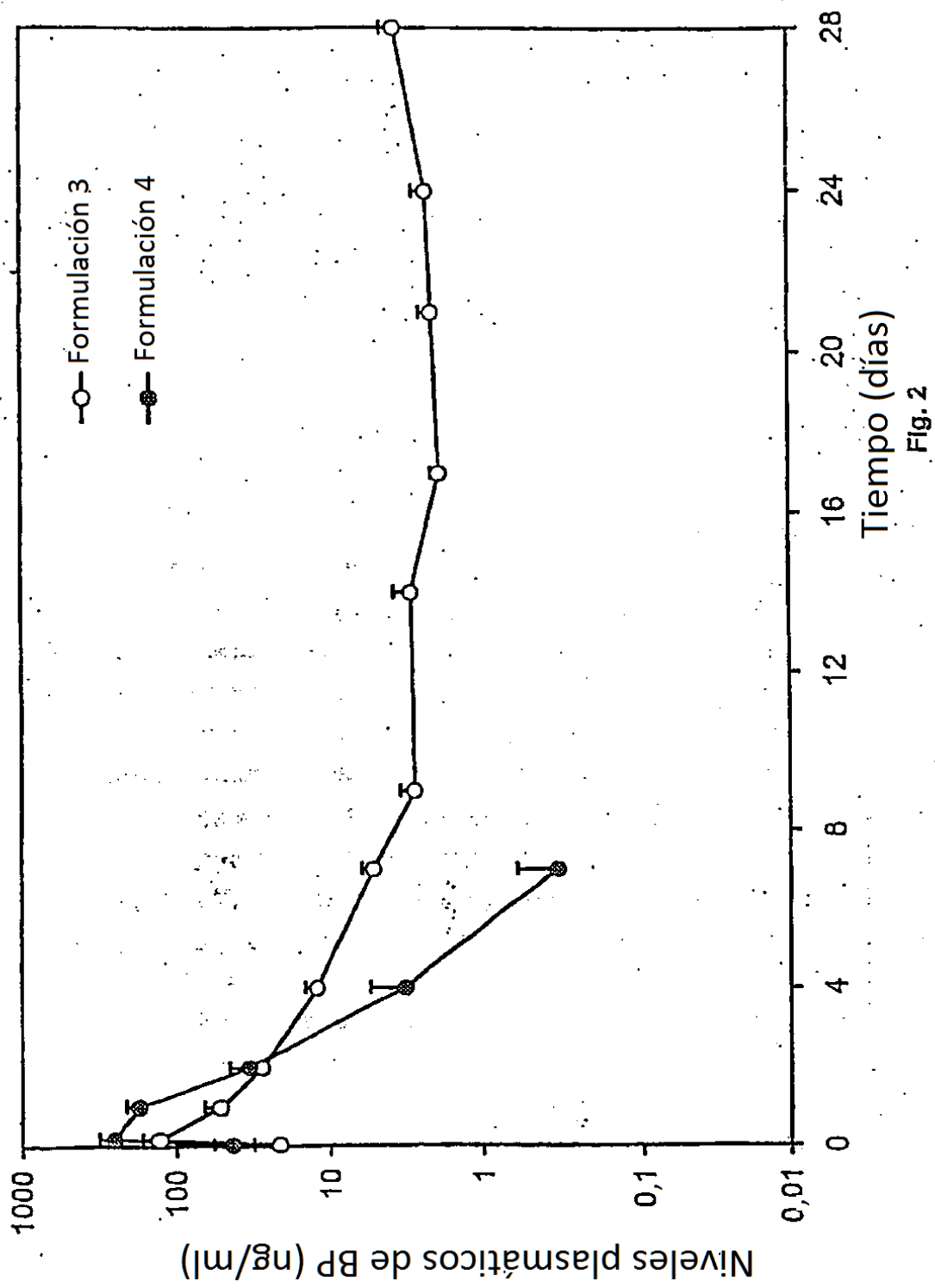
beneficioso.

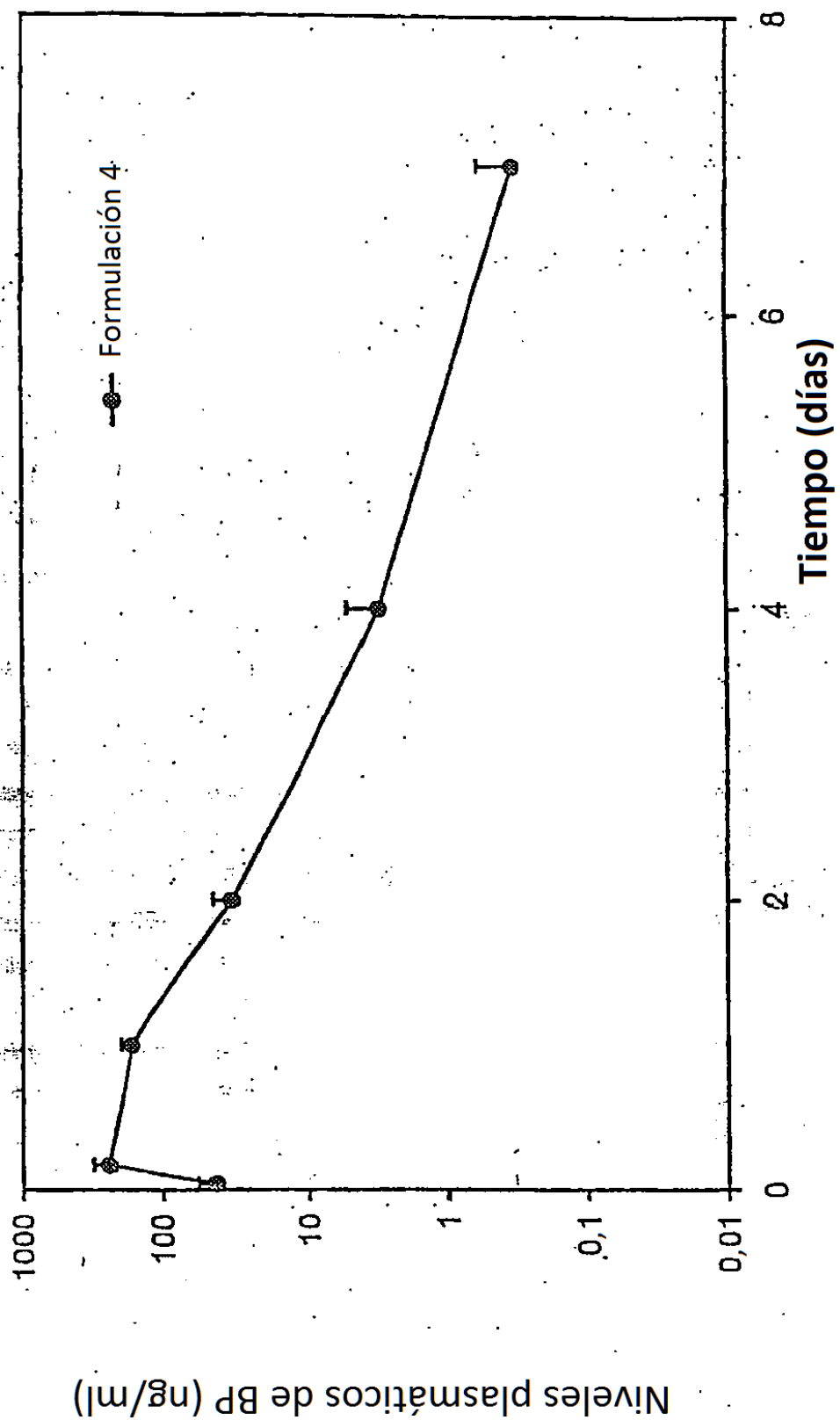
5 15. La composición de depósito inyectable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un agente emulsionante seleccionado de agua, etanol y alcohol isopropílico y las soluciones y mezclas de los mismos.

10 16. La composición de depósito inyectable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un agente tixotrópico seleccionado de alcoholes inferiores que contienen de 2 a 6 átomos de carbono.

17. La composición de depósito inyectable de acuerdo con la reivindicación 16, donde dicho agente tixotrópico se selecciona de etanol e isopropanol.







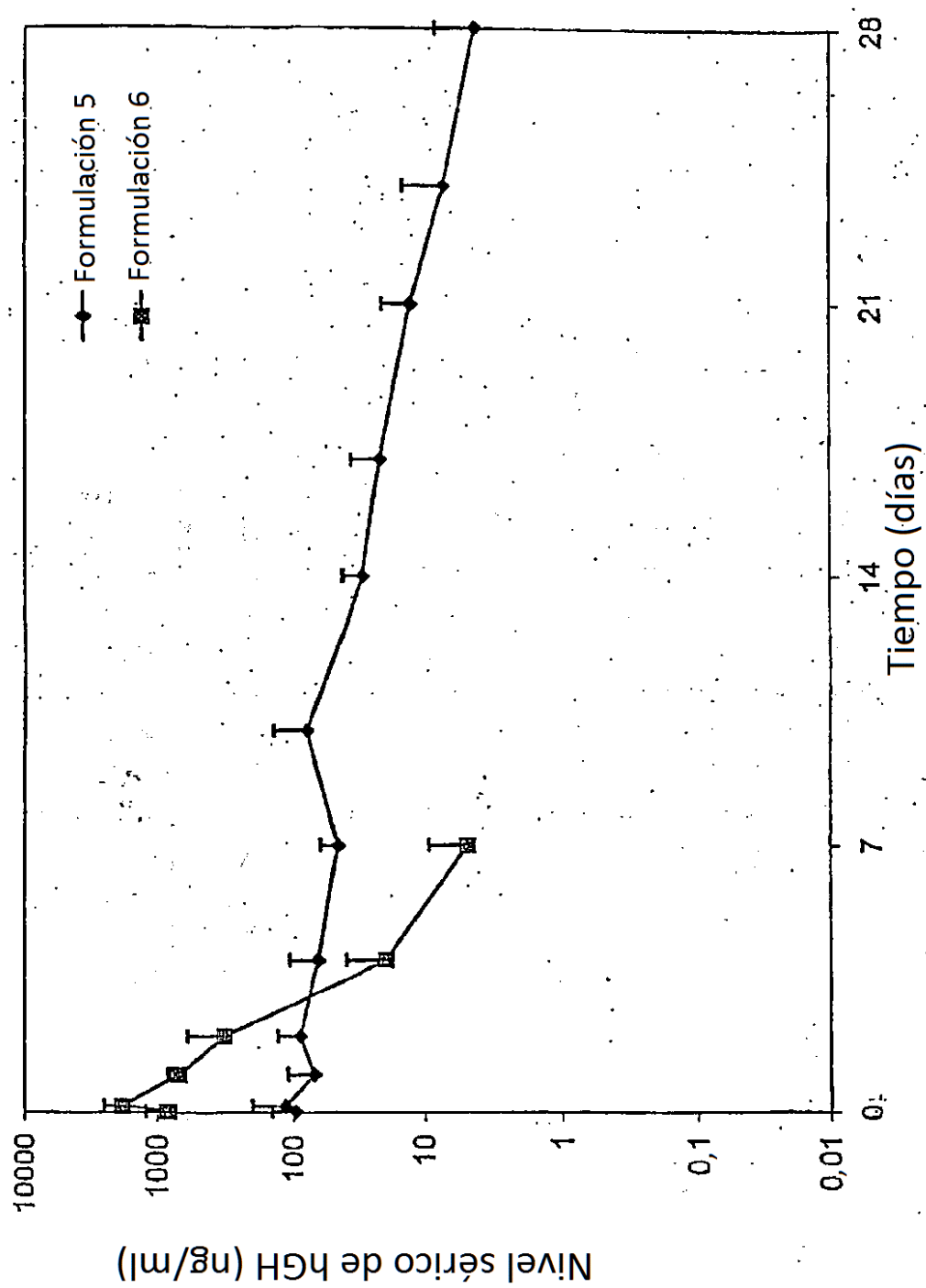
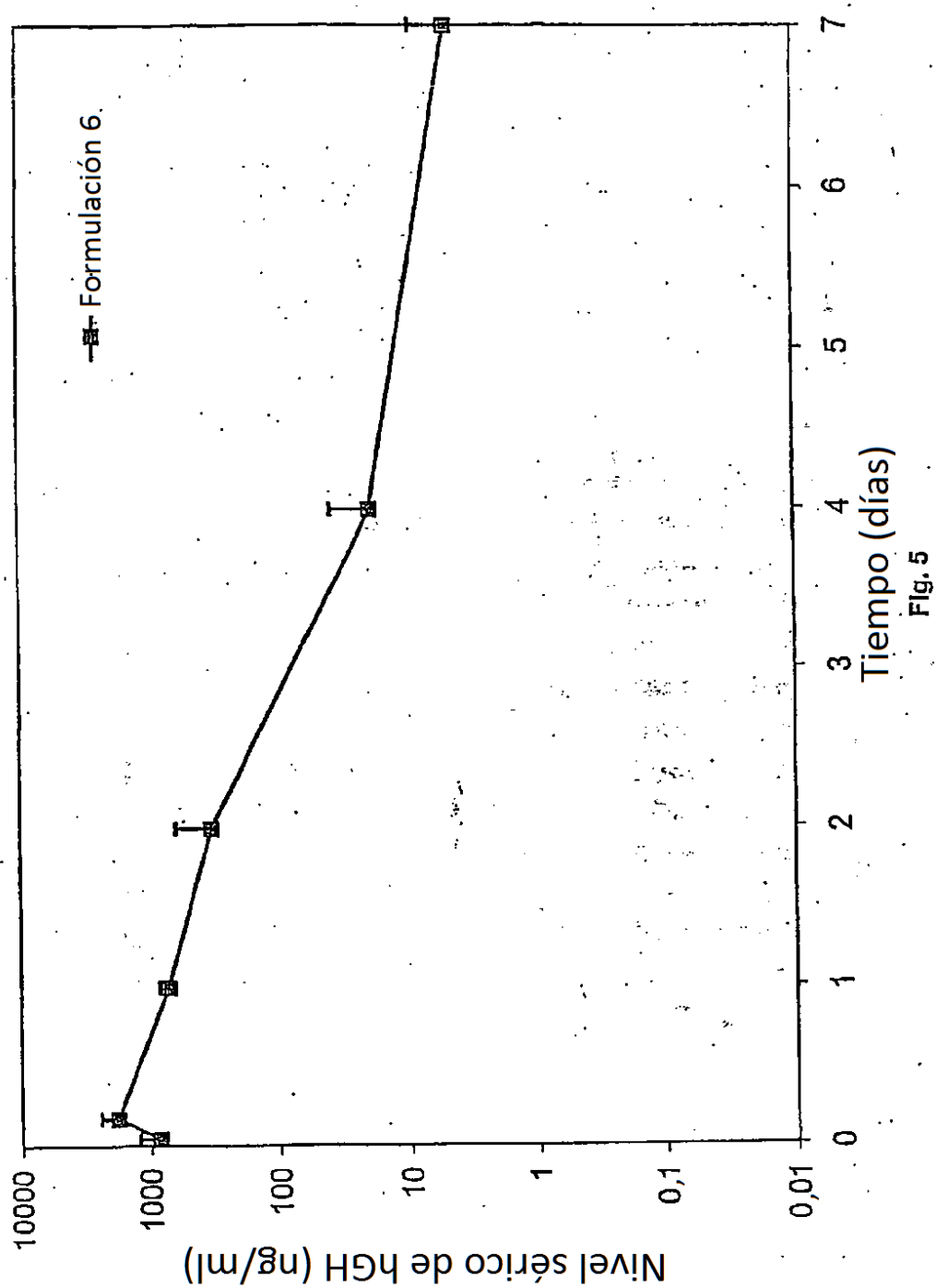
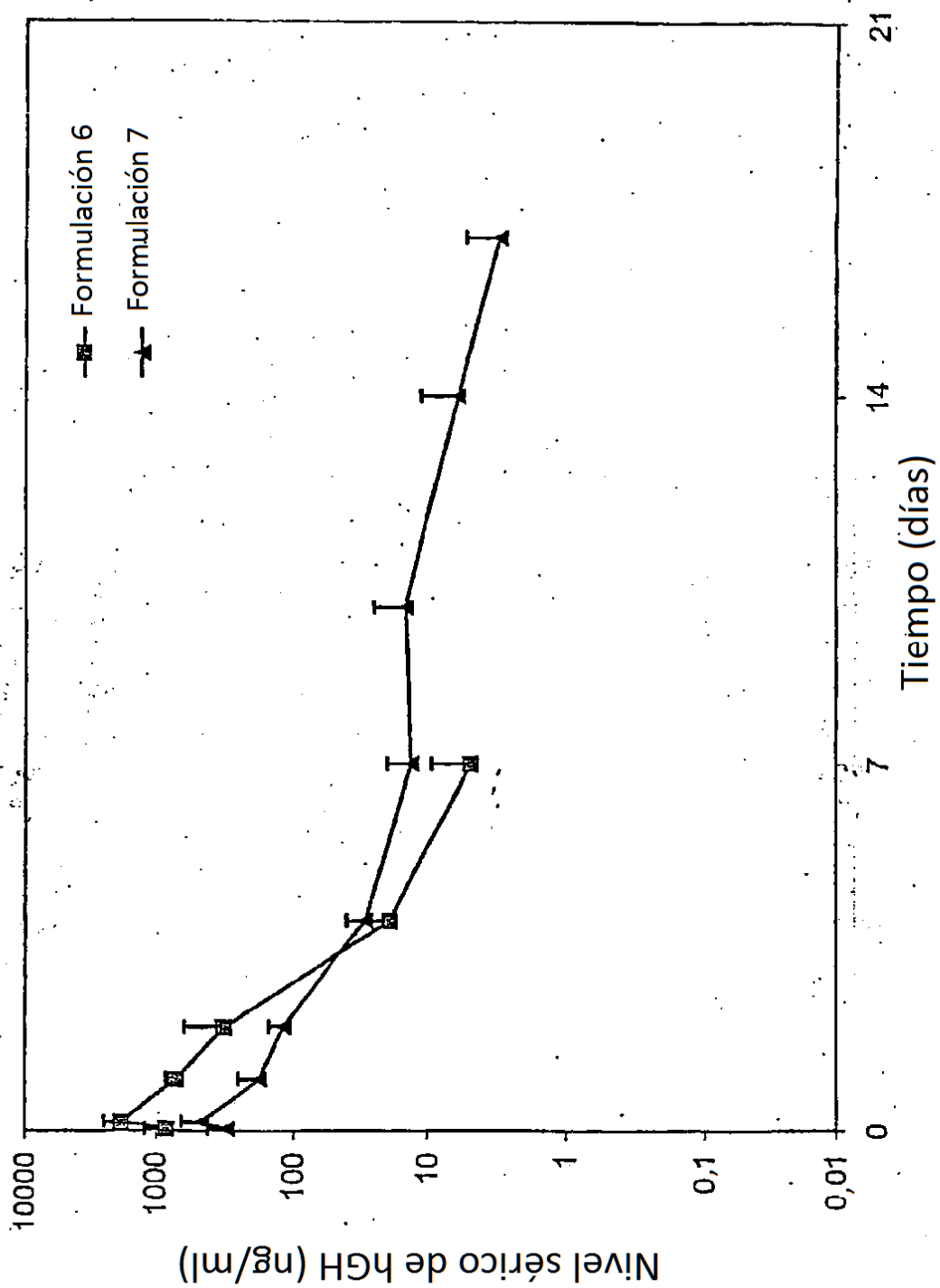


Fig. 4





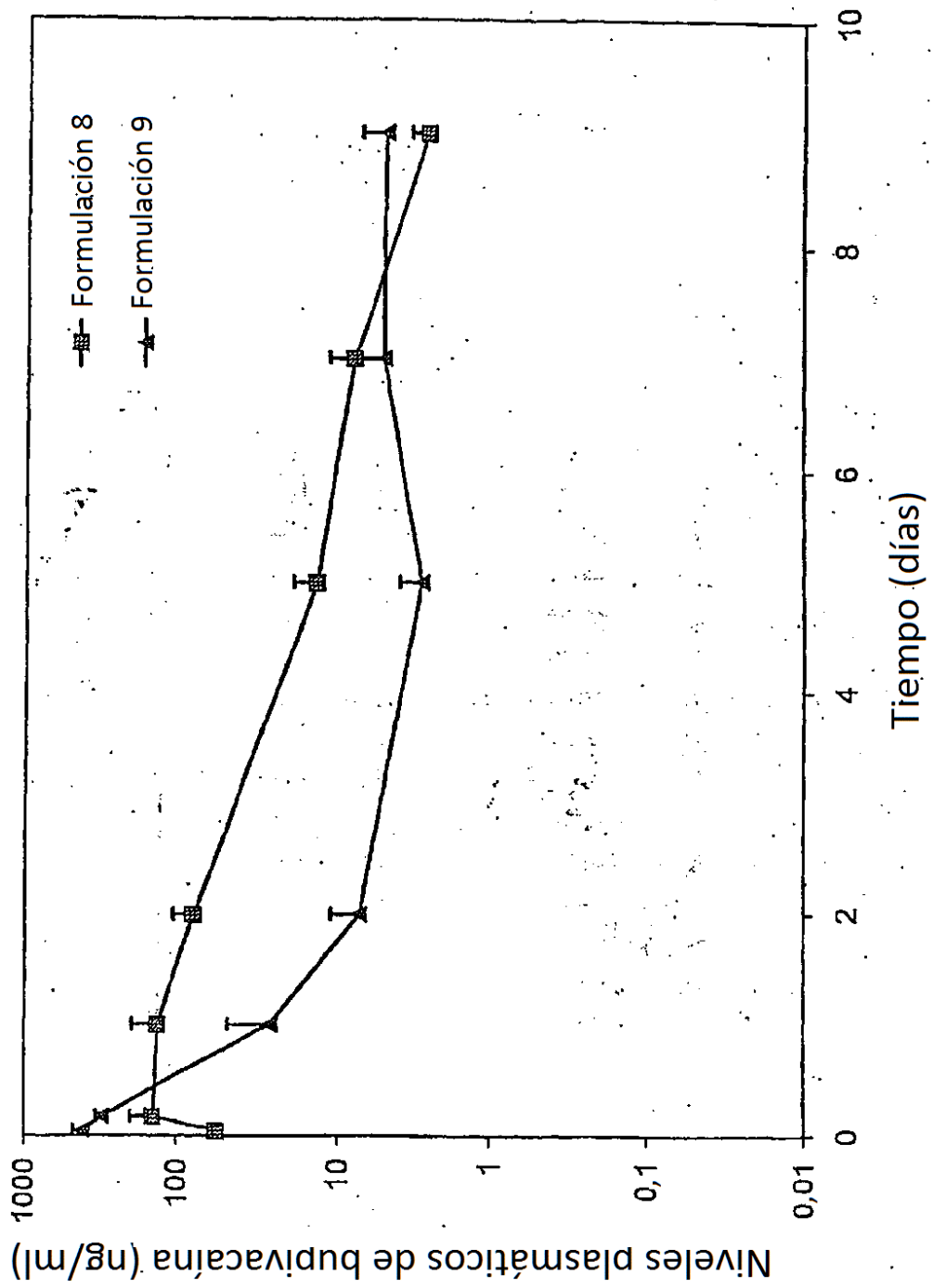
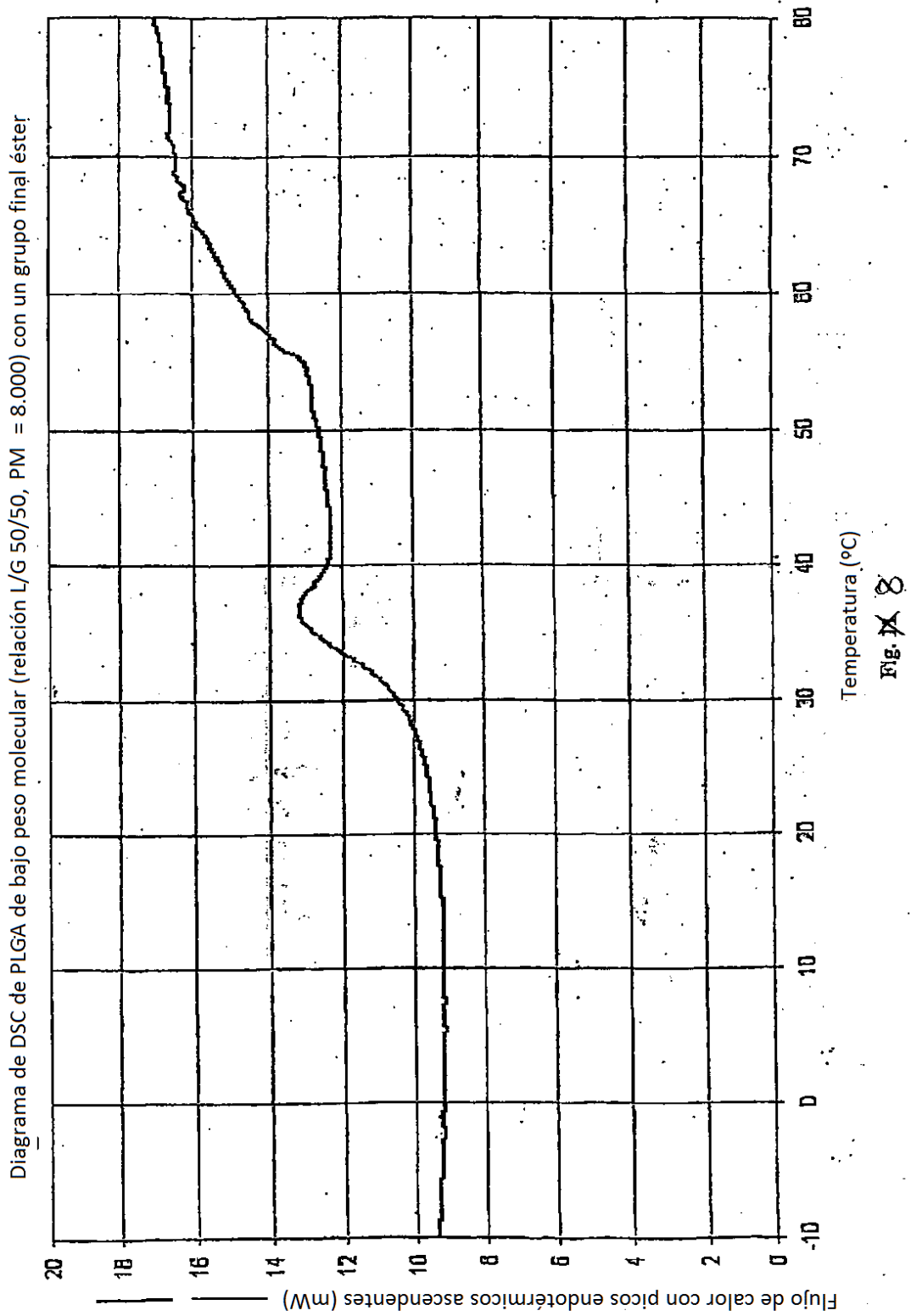
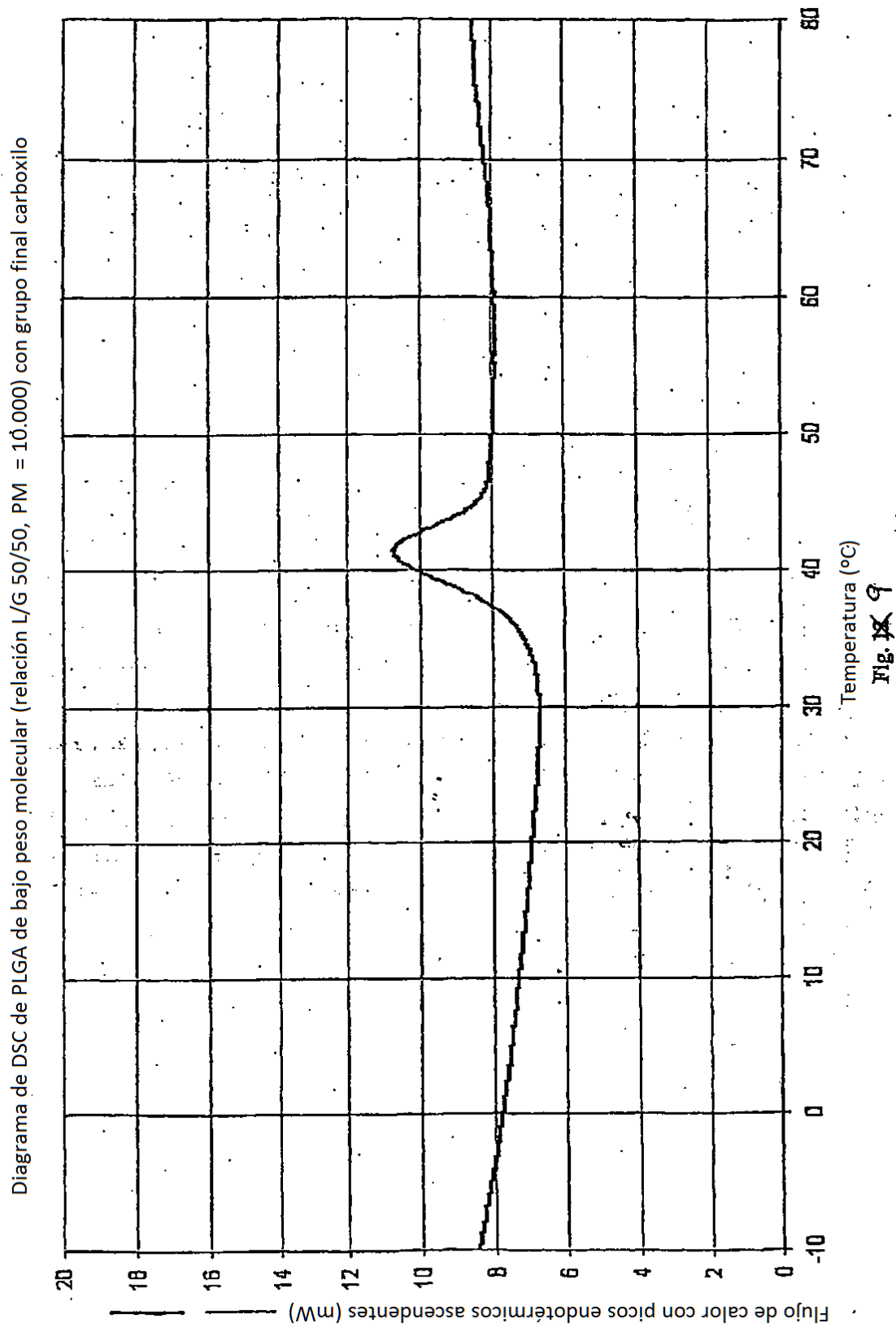


Fig. 7





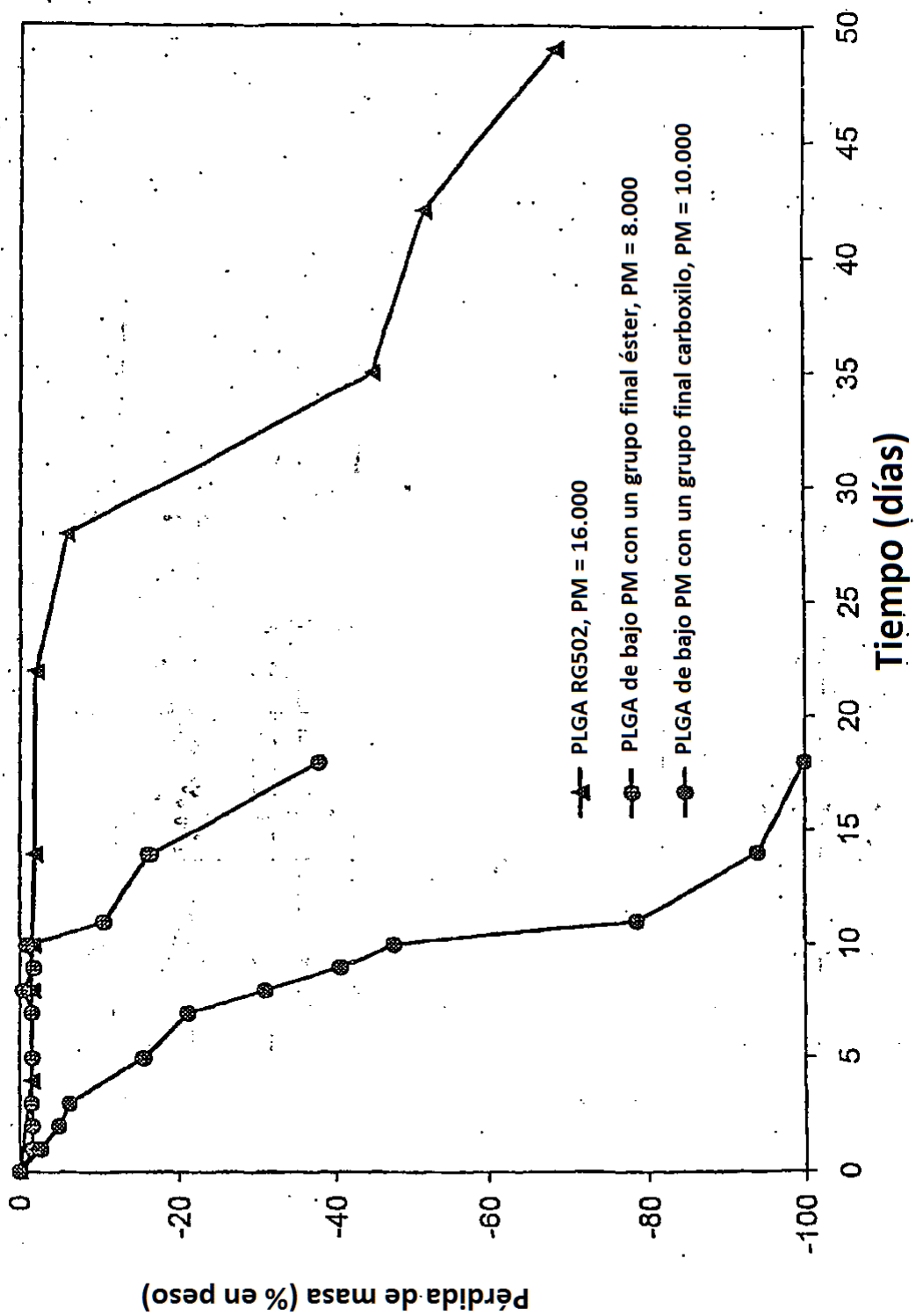


Fig. 10