

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 330**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

C08L 67/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2009 E 09758745 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.01.2015 EP 2291174**

54 Título: **Composición fluida que comprende composiciones poliméricas y oligoméricas biocompatibles**

30 Prioridad:

03.06.2008 US 58458 P

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

08.05.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

NORTON, RICHARD L.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 535 330 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición fluida que comprende composiciones poliméricas y oligoméricas biocompatibles

Campo de la invención

5 El campo de la invención es composiciones poliméricas y oligoméricas biocompatibles para la formación *in situ* de implantes, implantes que liberan un agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo a una velocidad controlada.

Antecedentes de la invención

10 Las composiciones adaptadas para su uso en sistemas de administración de liberación controlada, tales como los implantes biodegradables y bioerosionables, son bien conocidas. En general, dichos sistemas de liberación controlada resultan ventajosos, pues proporcionan la liberación controlada y sostenida de medicamentos, a menudo directamente en o cerca del sitio de acción deseado, durante un período de días, semanas o incluso meses.

15 Los sistemas de liberación controlada incluyen matrices poliméricas que se sabe que son descompuestas en el organismo por diversas sustancias endógenas, tales como enzimas y agua, tales como poliésteres, incluyendo poli-láctido, poli-glicólido, policaprolactona y copolímeros de las mismas, así como versiones protegidas usando monoalcanoles C₁-C₁₀ y versiones de cadena extendida usando dioles y polioles C₂-C₃₀. Se prefieren especialmente los "copolímeros de PLG" preparados a partir de glicólido (1,4-dioxan-2,5-diona, lactona de dímero cíclico de ácido glicólico) y láctido (3,6-dimetil-1,4-dioxan-2,5-diona, lactona de dímero cíclico de ácido láctico), así como las versiones protegidas y de cadena extendida de los mismos. Estos materiales copoliméricos se ven particularmente favorecidos para la presente solicitud debido a su fácil descomposición *in vivo* por el agua o enzimas en el organismo en materiales no tóxicos, y sus propiedades favorables en el control temporal de la liberación de agentes biológicamente activos ("agentes bioactivos") que pueden estar contenidos dentro de una masa del polímero.

20 Por lo general, estos sistemas de liberación controlada se preparan con un líquido orgánico aprótico polar biocompatible, inyectado en el cuerpo de un paciente, y el líquido orgánico aprótico polar biocompatible se disipa produciendo un implante biodegradable sólido o de gel. Sin embargo, algunos líquidos orgánicos apróticos polares biocompatibles pueden tener propiedades toxicológicas desfavorables y/o ser irritantes para el paciente.

25 El documento US 6.815.469 desvela líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles que poseen grupos carboxilo libres e hidroxilo libres. El documento EP 1 586 309 se dirige a formulaciones de administración fluidas.

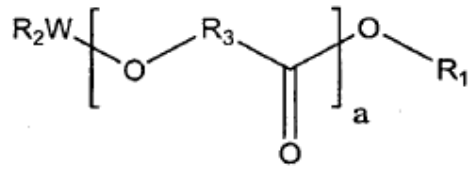
30 Existe una necesidad continua por desarrollar líquidos que tengan propiedades toxicológicas favorables y que no sean irritantes para el paciente, para la formación de implantes *in situ*.

Sumario de la invención

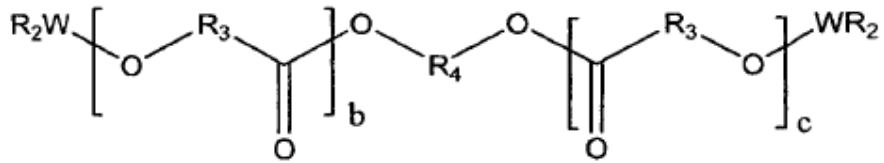
35 La presente invención proporciona composiciones poliméricas y oligoméricas biocompatibles para la formación de implantes *in situ*, implantes que liberan un agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo a una velocidad controlada. Estas composiciones incluyen líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles que son útiles para la formación de implantes *in situ*, porque tienen muy buena biocompatibilidad y baja toxicidad. Estos líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles son eficaces para la disolución de un polímero específico, tienen un cierto grado de hidrosolubilidad y se pueden fabricar a la medida para disolver un determinado principio activo farmacéutico. Al ser oligómeros protegidos terminalmente de, por ejemplo, láctido, glicólido, ácido láctico y/o ácido glicólico, estos líquidos oligoméricos biocompatibles son degradados fácilmente por el organismo mediante hidrólisis, produciendo compuestos con características toxicológicas conocidas y aceptables.

40 Los líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles preparados en el presente documento se pueden usar para preparar formulaciones ATRIGEL[®] para dos jeringas, y son especialmente ventajosos en la preparación de formulaciones ATRIGEL[®] para una sola jeringa, dado que no son reactivos con el polímero y/o el fármaco, e impedirán que el agua entre en la formulación ATRIGEL[®]. Los líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles tienen estructuras químicas similares a las del polímero del implante y reaccionarán con cualquier agua que pueda estar presente en la formulación, aumentando así la vida de almacenamiento del producto ATRIGEL[®]. Además, a diferencia de los líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles desvelados por Voelkel *et al.* en la patente de EE.UU. N° 6.815.469, que poseen grupos carboxilo libre e hidroxilo libres que pueden reaccionar con el polímero del implante, los líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles descritos en el presente documento son más hidrófobos, y ofrecen una mejor solubilidad y estabilidad al polímero del implante.

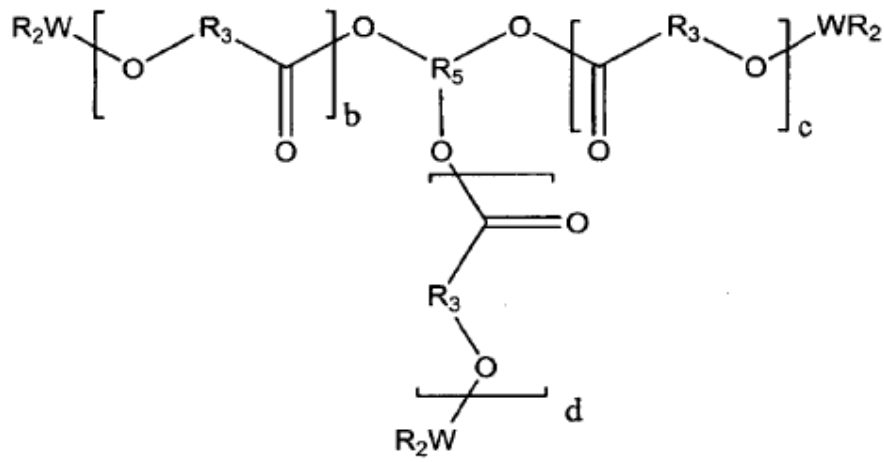
45 En la invención, se proporciona una composición fluida que incluye: (a) un polímero termoplástico biodegradable que es al menos sustancialmente insoluble en el fluido corporal; (b) un líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible; y (c) un agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo. El líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible es de fórmula I, II, III, IV o V:



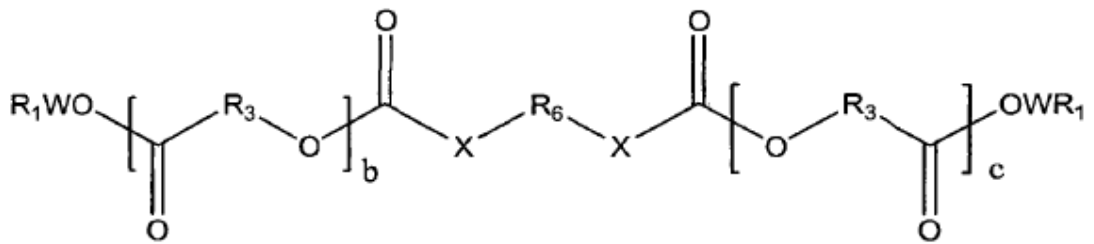
I



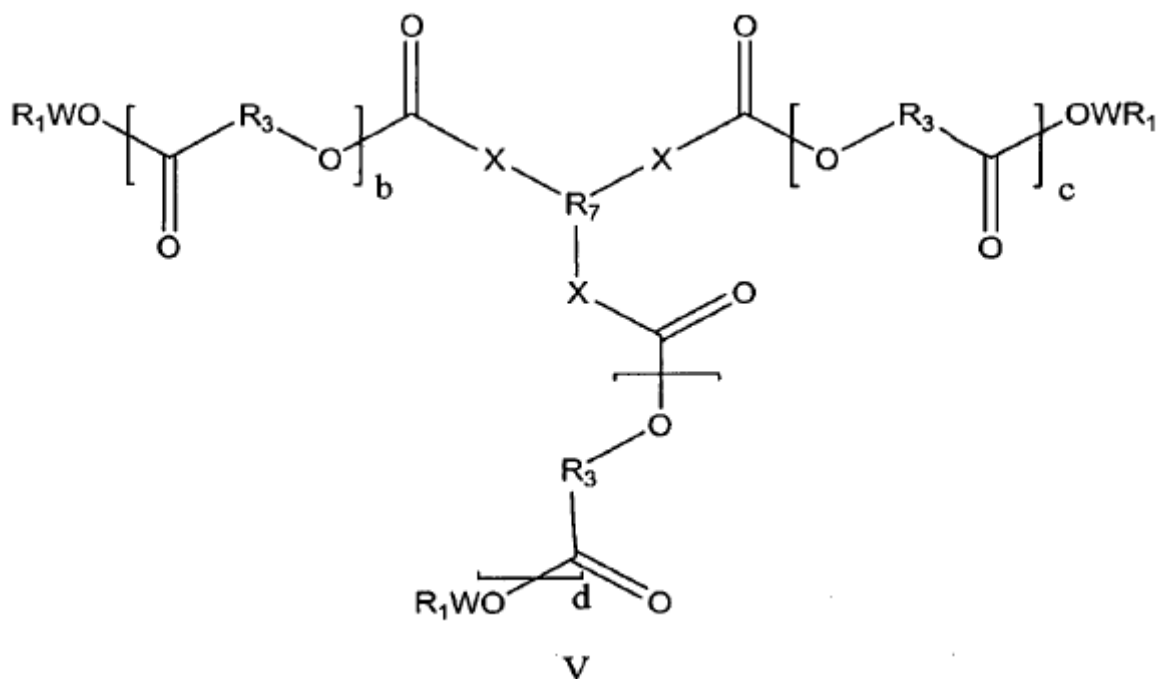
II



III



IV



en las que:

- cada R_1 es, de manera independiente, alquilo (C_1-C_{12}) o alquiléster (C_1-C_{12}) alquilencarboxílico (C_1-C_{12});
 cada R_2 es, de manera independiente, alquilo (C_1-C_{12}), carbonil-alquilo (C_1-C_{12}) o alquiléster (C_1-C_{12}) carboxílico;
 5 cada R_3 es, de manera independiente, alquileno (C_1-C_{12});
 R_4 es alquileno (C_1-C_{12}), carbonil-alquilcarbonilo (C_1-C_{12}) o cicloalcadiilo (C_3-C_{12});
 R_5 es alcatriilo (C_1-C_{12}) o cicloalcatriilo (C_3-C_{12});
 R_6 es alquileno (C_1-C_{12}), alquino (C_1-C_{12}), cicloalcadiilo (C_3-C_{12}), alcatriilo (C_1-C_{12}) o cicloalcatriilo (C_3-C_{12});
 10 R_7 es alquileno (C_1-C_{12}) o alcatriilo (C_1-C_{12});
 X está ausente o es oxígeno;
 W está ausente, o es carbonilo o carboniloxi; y
 cualquier alquilo o alquileno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono
 con uno o más oxo, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, alquilo (C_1-C_{12}), alcoxi (C_1-C_6), trifluorometilo, y estar
 15 opcionalmente interrumpido en el carbono con uno o más oxo, imino o tio, y estar opcionalmente parcialmente
 insaturado; y
 cada a , b , c y d es, de manera independiente, 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

El líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible es un líquido a temperatura ambiente. Por consiguiente, se excluye toda especie particular expuesta por las fórmulas anteriores que no sea un líquido a o cerca de la temperatura ambiente. Se cree que todas las especies expuestas por las fórmulas anteriores son líquidos a temperatura ambiente o cerca de la temperatura ambiente.

En una realización,

- cada R_1 es, de manera independiente, $-(CH_2)_mCH_3$, $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_mO(CH_2)_nCH_3$,
 $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_mOCOCH_3$, $-CH_2COOY$, $-CH(CH_3)COOY$, $-CH_2CH_2COOY$, $-CH_2CH_2CH_2COOY$,
 25 $-CH_2CH_2CH_2CH_2COOY$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2COOY$, $-CH_2CH(CH_3)Y$ o $-(cicloC_6H_{11})$, en las que:
 cada m y n es, de manera independiente, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;
 cada R_2 es, de manera independiente, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_oCH_3$, $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_oOCH_3$,
 $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_oOCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_oOCOCH_3$, $-COCH_3$, $-CO(CH_2)_oCH_3$, $-COO(CH_2)_oCH_3$ o
 $-CO(OCH_2CH_2)_oCH_3$, en las que o es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;
 30 cada R_3 es, de manera independiente, $-(CH_2)_p-$, $-CH(CH_3)-$, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2-$, $-(CH(CH_3)CH_2)-$ o
 $-(CH(CH_2CH_3)CH_2)-$, en las que p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;
 R_4 es $-(CH_2)_q-$, $-CO(CH_2)_qCO-$, $-(CH_2CH_2O)_qCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-(CH_2)_qCH(CH_3)-$, $-((CH_2)_qO)_q$,
 $-CH_2CH(Y)CH_2-$, ciclohexan-1,2-diilo, ciclohexan-1,3-diilo o ciclohexan-1,4-diilo, en las que q es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o
 7;
 R_5 es $-(CH_2)_2CH-$, $-(CH_2)_3CCH_3$, $-(CH_2)_3CCH_2CH_3$ o 1,2,6-hexanotriilo;
 35 R_6 es $-CH=CH-$, $-(CH_2)_r-$, $-O(CH_2CH_2O)_r-$, en las que r es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;
 R_7 es $-(CH_2)_2CH-$, $-(CH_2)_2COH-$, $-(CH_2)(-CHOH)CH-$, $-(CH_2)(-CO)CH-$ o $-(CH_2)(-CH=C)-$;
 X está ausente o es oxígeno;

W está ausente, o es $-\text{CO}-$ o $-\text{COO}-$; e
Y es $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$ o $-\text{C}_4\text{H}_9$.

En una realización,

- 5 cada R_1 es, de manera independiente, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$,
 $-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ o
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCOCH}_3$;
- 10 cada R_2 es, de manera independiente, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$,
 $-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ o
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCOCH}_3$;
- 15 cada R_3 es, de manera independiente, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-(\text{CH}_2)_6-$, $-(\text{CH}_2)_7-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2)-$;
- R_4 es $-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-(\text{CH}_2)_6-$, $-\text{COCH}_2\text{CO}-$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}-$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{CO}-$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CO}-$,
 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{CO}-$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_6\text{CO}-$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_7\text{CO}-$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_8\text{CO}-$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_5\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_6\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
- 20 R_5 es $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}-$; R_6 es $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-(\text{CH}_2)_6-$, $-(\text{CH}_2)_7-$, $-(\text{CH}_2)_8-$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})-$, $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2-$, $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3-$, $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4-$, $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_5-$ o $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_6-$;
- R_7 es $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COH}-$, $-(\text{CH}_2)(-\text{CHOH})\text{CH}-$, $-(\text{CH}_2)(-\text{CO})\text{CH}-$ o $-(\text{CH}_2)(-\text{CH}=\text{C})-$;
- X está ausente o es oxígeno;
- W está ausente, o es $-\text{CO}-$ o $-\text{COO}-$; y
- 20 cada a, b, c y d es, de manera independiente, 0, 1, 2, 3 o 4.

En una realización, el líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible está presente del aproximadamente 10 % en peso al aproximadamente 90 % en peso de la composición, o preferentemente el líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible está presente del aproximadamente 30 % en peso al aproximadamente 70 % en peso de la composición.

- 25 El polímero termoplástico biodegradable puede ser un homopolímero, un copolímero o un terpolímero de unidades monoméricas de repetición unidas por grupos tales como grupos éster, grupos anhídrido, grupos carbonato, grupos amida, grupos uretano, grupos urea, grupos éter, grupos esteramida, grupos acetal, grupos cetel, grupos ortocarbonato y cualquier otro grupo funcional orgánico que pueda ser hidrolizado mediante reacción enzimática o hidrolítica (es decir, que sea biodegradable por acción hidrolítica). El polímero termoplástico preferido, el poliéster,
- 30 puede estar compuesto de unidades de uno o más restos de ácido hidroxicarboxílico o restos de diol y ácido dicarboxílico, en las que la distribución de los diferentes restos puede ser aleatoria, de bloque, emparejada o secuencial.

- En una realización, el polímero termoplástico biodegradable es un poliéster de uno o más ácidos hidroxicarboxílicos C_2 a C_{10} , opcionalmente, de cadena extendida tal como, por ejemplo, con un diol C_2 a C_{10} , un poliéster de una
- 35 combinación de uno o más dioles C_2 a C_{12} y uno o más ácidos dicarboxílicos C_3 a C_{12} , un poliéster de una combinación de uno o más trioles C_3 a C_{12} y uno o más ácidos dicarboxílicos C_3 a C_{12} , o una combinación de los mismos.

En una realización, el ácido o los ácidos hidroxicarboxílicos están en forma de dímeros.

- En una realización, el poliéster es un poliláctido, un poliglicólido, una policaprolactona, un copolímero de los mismos,
- 40 un terpolímero de los mismos o una combinación de los mismos.

En una realización, el poliéster termoplástico biodegradable es un poli(DL-láctido-co-glicólido) 50/50, 55/45, 65/35, 75/25, 85/15, 90/10 o 95/5 que tiene un grupo terminal carboxi, o es un poli(DL-láctido-co-glicólido) 50/50, 55/45, 75/25, 85/15, 90/10 o 95/5 sin un grupo terminal carboxi (por ejemplo, protegido con un mono-alcohol C_1 a C_{10}) y, opcionalmente, el poliéster sin un grupo terminal carboxilo se extiende con un diol C_2 a C_{12} .

- 45 En una realización, el poliéster termoplástico biodegradable está presente del aproximadamente 10 % en peso al aproximadamente 95 % en peso o del aproximadamente 20 % en peso al aproximadamente 70 % en peso, o preferentemente, del aproximadamente 30 % en peso al aproximadamente 60 % en peso de la composición y, opcionalmente, el poliéster termoplástico biodegradable tiene un peso molecular medio de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 45.000 Da, preferentemente de aproximadamente 15.000 a aproximadamente 40.000 Da.
- 50 En una realización, el polímero termoplástico biodegradable es un material de poliéster de copolímero PLG de baja descarga instantánea no hidrolizado que tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 10 kDa a aproximadamente 50 kDa, un índice de polidispersidad de aproximadamente 1,4 a aproximadamente 2,0, y del que se han retirado una fracción de copolímero caracterizada por un peso molecular medio en peso de aproximadamente 4 kDa a aproximadamente 10 kDa y un índice de polidispersidad de aproximadamente 1,4 a
- 55 aproximadamente 2,5, como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. N° de serie 60/901.435.

En una realización, el polímero termoplástico biodegradable es un poli(DL-láctido-co-glicólido) (PLG) purificado, preparado mediante la extracción de poli(DL-láctido-co-glicólido), que tiene un peso molecular medio (PMP) de

- aproximadamente 15 kDa a aproximadamente 45 kDa, con dióxido de carbono a una temperatura superior a aproximadamente 40 °C y una presión superior a aproximadamente 6.894,76 kPa. Este poli(DL-láctido-co-glicólido) purificado tiene una distribución del peso molecular más limitada que el poli(DL-láctido-co-glicólido). Este poli(DL-láctido-co-glicólido) purificado incluye menos del aproximadamente 5 % en peso de oligómeros, y tiene un peso molecular de hasta aproximadamente 5 kDa. El poli(DL-láctido-co-glicólido) purificado también incluye menos del aproximadamente 5 % en peso de monómeros. El poli(DL-láctido-co-glicólido) purificado incluye menos del aproximadamente 5 % en peso de poli(DL-láctido-co-glicólido) que tiene un peso molecular de al menos aproximadamente 55 kDa, como se desvela en la solicitud de patente de EE.UU. N° de serie 60/850.744.
- 5 En una realización, el polímero termoplástico biodegradable es un PLGH purificado del tipo PLGH(p), que se ha purificado por precipitación con disolvente e incluye la adición del aproximadamente 5 % en peso de un oligómero de PLG, por ejemplo, de un poliláctido o de material de poli(láctido-glicólido) 65/35 que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 5-10 kDa y que carece de grupos de ácido carboxílico libres, como se desvela en la solicitud de patente de EE.UU. N° de serie 61/058.477.
- 10 El agente bioactivo puede ser cualquier molécula farmacéutica pequeña o compuesto biológico que produzca un efecto farmacológico, biológico y/o fisiológico al administrarse a un mamífero tal como un ser humano. El efecto puede ser intrínseco en tanto en cuanto aminore, evite, minimice o trate de otra manera una afección orgánica del mamífero, o el efecto puede ser extrínseco en tanto en cuanto aminore, evite, minimice o trate de otra manera una afección del mamífero causada por un agente exógeno.
- 15 En una realización, el agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo incluye una hormona, un inmunomodulador, un inmunosupresor, un antibiótico, un citostático, un diurético, un agente gastrointestinal, un agente cardiovascular, un producto neurofarmacéutico o una combinación de los mismos.
- 20 En una realización, el agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo incluye leuprolida, octreotida, brimonidina, latanoprost, ácido de latanoprost, travoprost, ácido de travoprost, brinzolamida, dorzolamida, betaxolol, terbinafina, risperidona, rapamicina o una combinación de los mismos.
- 25 En una realización, el agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo está presente del aproximadamente 0,5 % en peso al aproximadamente 50 % en peso de la composición o preferentemente el agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo está presente del aproximadamente 1 % en peso al aproximadamente 30 % en peso de la composición.
- 30 En algunas realizaciones, la composición fluida descrita en el presente documento se usa en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección, un trastorno o una enfermedad del mamífero.
- 35 En una realización, se proporciona una composición fluida que incluye además un líquido orgánico aprótico polar biocompatible, en la que el líquido orgánico aprótico polar biocompatible incluye una amida, un éster, un carbonato, una cetona, un éter, un sulfonilo o cualquier combinación de los mismos, y en la que el líquido aprótico polar biocompatible tiene una solubilidad en medio acuoso o fluido corporal que varía de insoluble a completamente soluble en todas las proporciones.
- 40 En una realización, se proporciona una composición fluida que incluye además un líquido orgánico aprótico polar biocompatible que incluye *N*-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, carbonato de propileno, caprolactama, triacetina o cualquier combinación de los mismos.
- 45 En una realización, se proporciona una composición fluida que es una formulación inyectable por vía subcutánea y que, opcionalmente, tiene un volumen de aproximadamente 0,20 ml a aproximadamente 2,0 ml o, preferentemente, tiene un volumen de aproximadamente 0,30 ml a aproximadamente 1,0 ml.
- 50 En una realización, se proporciona una composición fluida que se formula para la administración aproximadamente una vez al mes, o preferentemente se formula para la administración aproximadamente una vez cada tres meses, o más preferentemente se formula para la administración aproximadamente una vez cada cuatro meses a aproximadamente una vez cada seis meses.
- 55 En una realización, se proporciona una composición fluida que tiene la propiedad de producir una necrosis tisular mínima cuando se inyecta por vía subcutánea.
- En una realización, se proporciona una composición fluida que tiene un perfil de liberación acumulativa sustancialmente lineal transcurrido un día.
- 50 En una realización, se proporciona un procedimiento de formación de una composición fluida para su uso como un implante de liberación controlada, que incluye la etapa de mezclar, en cualquier orden: (a) un polímero termoplástico biodegradable que es al menos sustancialmente insoluble en medio acuoso o fluido corporal; (b) un líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible; y (c) un agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo, en el que la mezcla se realiza durante un período de tiempo suficiente eficaz para formar la composición fluida para su uso como un implante de liberación controlada.

En una realización, se forma un implante biodegradable *in situ*, en un paciente, mediante las etapas que incluyen: (a) inyectar la composición fluida en el cuerpo del paciente; y (b) dejar que el líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible se disipe para producir un implante biodegradable sólido o de gel.

5 En una realización, la composición incluye una cantidad eficaz del polímero termoplástico biodegradable; una cantidad eficaz del líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible; y una cantidad eficaz de agente bioactivo, y en la que el implante sólido libera una cantidad eficaz de agente bioactivo a lo largo del tiempo a medida que se biodegrada el implante sólido en el paciente y, opcionalmente, el paciente es un ser humano.

10 En una realización, la composición incluye además un líquido aprótico polar biocompatible que incluye *N*-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, carbonato de propileno, caprolactama, triacetina o una combinación de los mismos.

15 En una realización no reivindicada, se proporciona un implante que incluye: (a) un polímero termoplástico biocompatible que es al menos sustancialmente insoluble en un medio acuoso o un fluido corporal; (b) un líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible, en el que el líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible es de muy ligeramente soluble a completamente soluble en todas las proporciones en el fluido corporal y disuelve al menos parcialmente al menos una parte del poliéster termoplástico y, opcionalmente, la cantidad de líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible disminuye a lo largo del tiempo; y (c) un agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo, en el que la implante tiene una estructura monolítica sólida o de gel.

20 En una realización no reivindicada, el implante tiene una matriz sólida o gelatinosa, siendo la matriz un núcleo rodeado de una piel. En una realización, el implante es sólido y microporoso.

En una realización no reivindicada, el núcleo contiene poros de diámetros de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 μm y, opcionalmente, la piel contiene poros de diámetros inferiores a los de los poros del núcleo y, opcionalmente, los poros de la piel son de un tamaño que hacen que la piel sea funcionalmente no porosa en comparación con el núcleo.

25 Definiciones

Los términos y las expresiones que se presentan en la presente solicitud de patente tienen sus significados habituales para un experto en la materia a menos que se indique lo contrario. Dichos significados habituales se pueden obtener por referencia a su uso en la técnica y por referencia a los diccionarios generales y científicos, por ejemplo, "Webster's New World Dictionary", Simon y Schuster, Nueva York, N.Y., 1995; "The American Heritage Dictionary of the English Language", Houghton Mifflin, Boston MA, 1981; "Hawley's Condensed Chemical Dictionary", XIV Edición, Wiley Europe, 2002; y "The Merck Index", XI Edición, Merck & Co., Rahway N. J. 1989.

Las siguientes explicaciones de ciertos términos y expresiones pretenden ser ilustrativas en lugar de exhaustivas. Estos términos y expresiones tienen sus significados habituales dados por el uso en la técnica y, además, incluyen las siguientes explicaciones.

35 Como se usa en el presente documento, el término "y/o" se refiere a uno cualquiera de los elementos, a cualquier combinación de los elementos o a todos los elementos con los que se asocia este término.

40 Como se usan en el presente documento, las formas en singular "un", "uno", "una", "el" y "la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así pues, por ejemplo, una referencia a "una formulación" incluye una pluralidad de dichas formulaciones, de modo que una formulación de compuesto X incluye formulaciones de compuesto X.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cloruro de ácido" se refiere a un compuesto de fórmula Z-C(O)Cl, en la que Z es un grupo alquilo C₁₋₁₂, un grupo haloalquilo C₁₋₁₂, un grupo alquilo C₁₋₁₂ sustituido con alcoxi y un grupo arilo (C₆-C₂₀).

45 Como se usan en el presente documento, las expresiones "sales farmacéuticamente aceptables" o "sales aceptables" se refieren a derivados en los que el compuesto precursor se modifica preparando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales aceptables incluyen, pero sin limitación, sales ácidas minerales u orgánicas de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos.

50 Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico y similares. En concreto, las sales aceptables pueden incluir aquellas sales que se producen de manera natural *in vivo* en un mamífero.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo ramificado, no ramificado o cíclico que tiene, por ejemplo, de 1 a 30 átomos de carbono y, a menudo, de 1 a 12 o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo (1-butilo), 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo, hexilo, octilo, decilo, dodecilo y similares. El alquilo puede estar sin sustituir o sustituido. El alquilo también puede estar opcionalmente parcial o totalmente insaturado. Como tal, la mención de un grupo alquilo incluye grupos tanto alquenilo como alquinilo. El alquilo puede ser un radical de hidrocarburo monovalente, como se ha descrito e ilustrado anteriormente, o puede ser un radical de hidrocarburo divalente (es decir, alquileo).

Como se usa en el presente documento, el término "alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo monorradical ramificada o no ramificada parcialmente insaturada (es decir, un enlace de carbono-carbono, un doble enlace sp^2). En una realización, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 10 átomos de carbono o de 2 a 6 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etileno o vinilo, alilo, ciclopentenilo, 5-hexenilo y similares. El alquenilo puede estar sin sustituir o sustituido.

Como se usa en el presente documento, el término "alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo ramificada o no ramificada monorradical, que tiene un punto de insaturación completa (es decir, un enlace de carbono-carbono, un triple enlace sp). En una realización, el grupo alquinilo puede tener de 2 a 10 átomos de carbono o de 2 a 6 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquinilo puede tener de 2 a 4 átomos de carbono. Este término se ilustra mediante grupos tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 1-octinilo y similares. El alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen un solo anillo cíclico o múltiples anillos condensados. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de un solo anillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares, o estructuras de múltiples anillos y similares. El cicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido. El grupo cicloalquilo puede ser monovalente o divalente, y puede estar opcionalmente sustituido como se describe anteriormente para los grupos alquilo. El grupo cicloalquilo puede incluir opcionalmente una o más citas de insaturación, por ejemplo, el grupo cicloalquilo puede incluir uno o más dobles enlaces carbono-carbono tales como, por ejemplo, ciclohexeno, 1,3-ciclohexadieno, 1,4-ciclohexadieno y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere al grupo alquil-O-, donde alquilo es como se define en el presente documento. En una realización, los grupos alcoxi incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, *n*-pentoxi, *n*-hexoxi, 1,2-dimetilbutoxi y similares. El alcoxi puede estar sin sustituir o sustituido.

Como se usa en el presente documento, el término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Del mismo modo, el término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a alquilo como se define en el presente documento sustituido con 1 o más grupos halo como se define en el presente documento, que pueden ser iguales o diferentes. En una realización, el haloalquilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos halo. En otra realización, el haloalquilo puede estar sustituido con 1, 2 o 3 grupos halo. El término haloalquilo también incluye grupos perfluoroalquilo. Los grupos haloalquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, trifluorometilo, 3-fluorododecilo, 12,12,12-trifluorododecilo, 2-bromooctilo, 3-bromo-6-cloroheptilo, 1*H*,1*H*-perfluorooctilo y similares. El haloalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para los grupos alquilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alcanoílo" o "alquilcarbonilo" se refiere a $-C(=O)R$, en el que R es un grupo alquilo como se ha definido previamente.

Como se usa en el presente documento, el término "aciloxi" o "alquilcarboxi" se refiere a $-O-C(=O)R$, en el que R es un grupo alquilo como se ha definido previamente. Los ejemplos de grupos aciloxi incluyen, pero sin limitación, acetoxi, propanoiloxi, butanoiloxi y pentanoiloxi. Para formar un grupo aciloxi, se puede usar cualquier grupo alquilo como se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxycarbonilo" se refiere a $-C(=O)OR$ (o "COOR"), en el que R es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "amino" se refiere a $-NH_2$. El grupo amino puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento para el término "sustituido". El término "alquilamino" se refiere a $-NR_2$, en el que al menos un R es alquilo y el segundo R es alquilo o hidrógeno. El término "acilamino" se refiere a $N(R)C(=O)R$, en el que cada R es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo o arilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alcadiílo" se refiere a resto alcano que tiene dos enlaces simples que proceden del mismo, por ejemplo, propan-1,2-diílo, butan-1,3-diílo o hexan-1,4-diílo.

Como se usa en el presente documento, el término "alcatriño" se refiere a resto alcano que tiene tres enlaces simples que proceden del mismo, por ejemplo, propan-1,2,3-triilo, butan-1,2,3-triilo o hexan-1,2,4-triilo.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "temperatura ambiente" se refiere, en general, a temperaturas comprendidas en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 grados centígrados. Preferentemente, la temperatura ambiente se refiere a temperaturas comprendidas en el intervalo de aproximadamente 18 a aproximadamente 30 grados centígrados.

10 Como se usa en el presente documento, la expresión "agente bioactivo" se refiere a cualquier fármaco, compuesto orgánico, sustancia, nutriente o agente biológicamente beneficioso incluyendo proteínas, péptidos (incluyendo polipéptidos y oligopéptidos), hormonas, vacunas, oligonucleótidos, genes, ácidos nucleicos, esteroides, antibióticos, anticuerpos, virus, células vivas y otros agentes quimioterapéuticos o no terapéuticos sin limitación.

Como se usa en el presente documento, el término "biocompatible" se refiere al material, a la sustancia, al compuesto, a la molécula, al polímero o al sistema al que se aplica que no debe causar una toxicidad grave, reacción biológica adversa grave o letal en un animal al que se administra a dosis y tasas razonables.

15 Como se usa en el presente documento, el término "biodegradable" se refiere al material, a la sustancia, al compuesto, a la molécula, al polímero o al sistema que es escindido, oxidado, hidrolizado o degradado de otro modo por un proceso hidrolítico, enzimático u otro proceso biológico de los mamíferos para el metabolismo de unidades químicas que pueden ser asimiladas o eliminadas por el organismo de los mamíferos.

20 Como se usa en el presente documento, el término "bioerosionable" se refiere al material, a la sustancia, al compuesto, a la molécula, al polímero o al sistema que se biodegrada o retira mecánicamente mediante un proceso biológico de los mamíferos de manera que se deja al descubierto una nueva superficie.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "de cadena extendida" se refiere a un material que se usa para construir el peso molecular del polímero mediante la reacción del prolongador de cadena con la funcionalidad reactiva en el polímero, es decir, para extender la cadena del polímero. Por lo general, un prolongador de cadena adecuado es un compuesto que contiene hidrógeno activo de bajo peso equivalente de tiene aproximadamente 2 o más grupos de hidrógeno activo por molécula. Los grupos de hidrógeno activo pueden ser, por ejemplo, grupos hidroxilo.

30 Como se usa en el presente documento, el término "fármaco" se refiere a un compuesto químico capaz de administrarse a un organismo que modifica o altera la fisiología del organismo. Más preferentemente, como se usa en el presente documento, el término "fármaco" se refiere a cualquier sustancia destinada a su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades, particularmente en los seres humanos. El término "fármaco" incluye toxinas sintéticas y naturales, y sustancias bioafectantes, así como productos farmacéuticos reconocidos, tales como los enumerados en "The Merck Index", XIV Ed., Merck Research Laboratories, Whitehouse Station, N. J., 2006; "The Physicians Desk Reference", LXII Edición, 2008, páginas 101-201, Thomson Healthcare Inc., Montvale, N J; "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics", VIII Edición (1990), páginas 84-1614 y 1655-1715; y "The United States Pharmacopoeia", The National Formulary, USP XXII NF XVII (1990), estando los compuestos de dichas referencias incorporados en el presente documento por referencia.

35 Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de agente bioactivo, una sal aceptable del mismo, un derivado del mismo o cualquier combinación de los mismos que sea útil para tratar o prevenir el trastorno o la enfermedad subyacente, o para tratar los síntomas asociados con el trastorno o la enfermedad subyacente en un huésped. La sinergia, como se describe, por ejemplo, por Chou y Talalay, *Adv. Enzyme Regul.* 22, 27-55 (1984), se produce cuando el efecto de un agente bioactivo, una sal aceptable del mismo, o un derivado del mismo, cuando se administra en combinación, es superior al efecto aditivo del agente bioactivo, la sal aceptable del mismo o un derivado del mismo cuando se administra solo como agente único. En general, un efecto sinérgico se demuestra más claramente a concentraciones subóptimas del agente bioactivo, de la sal aceptable del mismo o del derivado del mismo. La sinergia puede ser en términos de una menor citotoxicidad, una mayor actividad o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con cada uno de los componentes.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "en una realización" se refiere un determinado rasgo, estructura o característica. Sin embargo, cada realización puede no incluir necesariamente el rasgo, la estructura o la característica particular. Además, cuando un determinado rasgo, estructura o característica se describe en relación con una realización, se sostiene que pertenece al conocimiento de un experto en la materia afectar a dicho rasgo, estructura o característica en relación con otras realizaciones, estén o no descritas explícitamente.

Como se usa en el presente documento, la expresión "protegido terminalmente" o "grupo protegido terminalmente" se refiere a un grupo presente en un extremo de un polímero.

55 Como se usa en el presente documento, el término "fluida" se refiere a la capacidad de la composición "fluida" para ser transportada a presión en el organismo de un paciente. Por ejemplo, la composición fluida puede tener una baja viscosidad, como el agua, e inyectarse con el uso de una jeringa, bajo la piel de un paciente. Como alternativa, la

composición fluida puede tener una alta viscosidad, como en un gel, y se puede colocar en un paciente a través de un dispositivo de transporte de alta presión tal como una jeringa de alta presión, cánula, aguja y similares. La capacidad de la composición para ser inyectada en un paciente normalmente debería depender de la viscosidad de la composición. Por lo tanto, la composición debería tener una viscosidad adecuada que varíe de baja, como el agua, a alta, como un gel, de manera que la composición se pueda impulsar a través del dispositivo de transporte (por ejemplo, jeringa) hacia el organismo de un paciente.

Como se usa en el presente documento, un "gel" se refiere a una sustancia que tiene propiedades gelatinosas, de tipo gelatina o coloidales. Véase, por ejemplo, "Concise Chemical and Technical Dictionary", IV Edición, Chemical Publishing Co., Inc., pág. 567, Nueva York, NY (1986).

Como se usa en el presente documento, el término "interrumpido" indica que se inserta otro grupo entre dos átomos de carbono adyacentes (y los átomos de hidrógeno a los que están unidos (por ejemplo, metilo (CH₃), metileno (CH₂) o metino (CH))) de una determinada cadena de carbonos a la que se hace referencia en la expresión que usa el término "interrumpido", siempre que no se supere ninguna de las valencias normales de los átomos indicados y que la interrupción genere un compuesto estable. Los grupos adecuados que pueden interrumpir una cadena de carbonos incluyen, por ejemplo, con uno o más oxígeno no peróxido (-O-), tio (-S-), imino (-N(H)-), metilendioxi (-OCH₂O-), carbonilo (-C(=O)-), carboxi (-C(=O)O-), carbonildioxi (-OC(=O)O-), carboxilato (-OC(=O)-), imina (C=NH), sulfínico (SO) y sulfonilo (SO₂). Los grupos alquilo pueden estar interrumpidos por uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o aproximadamente 6) de los grupos adecuados anteriormente mencionados. El sitio de interrupción también puede estar entre un átomo de carbono de un grupo alquilo y un átomo de carbono al que está unido el grupo alquilo.

Como se usan en el presente documento, los términos "láctido" y "glicólido" se refieren a cualquiera de los ésteres cíclicos diméricos de lactato y glicolato, respectivamente, en lo que se refiere a los reactivos usados en la preparación de copolímeros de PLG, o a aquellos segmentos como dímeros de anillo abierto incorporados en las cadenas moleculares del copolímero de PLG formado. Por lo tanto, una afirmación acerca de la polimerización de láctido y glicólido se refiere a una reacción de polimerización de los ésteres cíclicos diméricos, mientras que una afirmación acerca de un resto de láctido o glicólido dentro de una cadena molecular de copolímero se refiere a la agrupación de átomos, de anillo abierto e incorporada en la cadena de copolímero. Cuando se forma un copolímero mediante la polimerización de láctido y glicólido, cada resto de láctido o glicólido incorporado incluye un par de unidades monoméricas de lactato o glicolato, respectivamente. Se entiende que cuando se hace referencia a un resto de láctido y glicólido de una cadena molecular de copolímero, los términos significan unidades dobles (diméricas) de dos restos de lactato (L-L) o dos restos de glicolato (G-G) de la cadena molecular, respectivamente, como se cree que se generan a partir de la polimerización de láctido y glicólido. Cuando se hace referencia a un resto de lactato (L) o de glicolato (G) de una cadena molecular de copolímero, los términos significan restos de lactato (L) o glicolato (G) individuales de la cadena molecular, respectivamente, que pueden estar dentro de un resto de láctido (L-L) o glicólido (G-G) si el lactato o el glicolato dado es adyacente a otro resto de lactato o glicolato, respectivamente, independientemente del procedimiento usado para preparar la cadena molecular de copolímero. Como en la mayoría de los sistemas poliméricos, esta disposición de los restos no es todo o nada. Al contrario, la disposición es un predominio. Por lo tanto, para los copolímeros de láctido y glicólido, habrá un predominio de restos de L-L y G-G con algún resto de L y G (individual) también presente. La razón química subyacente a esta caracterización es el procedimiento de polimerización. Durante la polimerización, las cadenas poliméricas crecientes se rompen y se vuelven a formar. Esta escisión puede dividir restos de dímero y recombinar restos individuales. Para los copolímeros de lactato y glicolato, habrá restos de L y G (individuales) en una base estadística. Este tipo de polímero tendrá un número relativamente bajo de secuencias incluyendo repeticiones de restos de dímero debido a factores de entropía.

Como se usa en el presente documento, los términos "ácido láctico", "lactato" o "láctido" se refieren a todas y cada una de las formas quirales de los compuestos que se incluyen en los términos. Por lo tanto, "ácido láctico" incluye ácido D-láctico, ácido L-láctico, ácido DL-láctico, o cualquier combinación de los mismos; "láctido" incluye DD-láctido, DL-láctido, LD-láctido, LL-láctido, o cualquier combinación de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término "líquido" se refiere a una sustancia que experimenta una deformación continua bajo un esfuerzo de cizalla. Véase, por ejemplo, "Concise Chemical and Technical Dictionary", IV Edición, Chemical Publishing Co., Inc., pág. 707, Nueva York, NY (1986).

Como se usa en el presente documento, el término "oligómero" se refiere a una molécula que solo consiste en unas cuantas unidades monoméricas (por ejemplo, dímero, trímero, tetramero, pentámero, hexámero y similares).

Como se usa en el presente documento, el término "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente, y preferentemente a un mamífero tal como, por ejemplo, un gato, perro, caballo, vaca, cerdo, ratón, rata o primate, incluyendo un ser humano.

Como se usa en el presente documento, el término "polímero" se refiere a una molécula de una o más unidades de restos monoméricos de repetición unidas covalentemente entre sí por uno o más grupos funcionales químicos de repetición. El término incluye todas las formas poliméricas tales como lineal, ramificada, de estrella, aleatoria, de

bloque, de injerto y similares. Incluye homopolímeros formados a partir de un solo monómero, copolímero formado a partir de dos o más monómeros, terpolímeros formados a partir de tres o más polímeros y polímeros formados a partir de más de tres monómeros. Las formas diferentes de un polímero también pueden tener más de un grupo funcional de repetición, unido covalentemente. El término también se puede referir a poliésteres sustancialmente lineales, también denominados en el presente documento "copolímeros de PLG", formados predominantemente por hidroxiaácidos monoméricos de lactato y glicolato o hidroxiaácidos diméricos de láctido y glicólido, e incluyen composiciones mencionadas en la técnica como poli(lactato-glicolato), poli(lactato(co)glicolato), poli(láctido-glicólido), poli(láctido(co)glicólido), PLG, PLGH y similares, entendiéndose que se pueden incluir restos adicionales, tales como grupos de núcleo/iniciador (por ejemplo, dioles, hidroxiaácidos y similares), grupos de protección (por ejemplo, ésteres de grupos carboxilo terminales y similares) y otros grupos colgantes o grupos de extensión de cadena unidos covalentemente a o dentro de una estructura principal de poliéster, incluyendo grupos que reticulan las cadenas moleculares de poliéster sustancialmente lineales, sin apartarse del significado atribuido en el presente documento. Los copolímeros de PLG, como se usa el término en el presente documento, incluyen cadenas moleculares con grupos hidroxilo terminales, grupos carboxilo terminales (es decir, terminados en ácido, a veces denominados PLGH) y grupos éster terminales (es decir, protegidos).

Como se usa en el presente documento, el término "poliéster" se refiere a polímeros que contienen repeticiones monoméricas, al menos en parte, del grupo enlazador: $-OC(=O)-$ o $-C(=O)O-$.

Como se usan en el presente documento, los términos "piel" y "núcleo" de una matriz de piel y núcleo significan que una sección transversal de la matriz debe presentar una delimitación diferenciable entre una superficie exterior y la parte interior de la matriz. La superficie exterior es la piel y la parte interior es el núcleo.

Como se usa en el presente documento, el término "disolvente" se refiere a un líquido, por lo general, orgánico, que sirve para disolver un material polimérico para proporcionar una solución homogénea del material polimérico.

Como se usa en el presente documento, el término "sustituido" pretende indicar que uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5; en algunas realizaciones, 1, 2 o 3; y en otras realizaciones 1 o 2) hidrógenos del grupo indicado en la expresión en la que se usa "sustituido" están reemplazados por una selección del/de los grupo/s indicado/s, o con un grupo adecuado conocido por los expertos en la materia, siempre que no se supere la valencia normal del átomo indicado y que la sustitución genere un compuesto estable. Los grupos indicados adecuados incluyen, por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcanilo, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometililo, difluorometilo, acilamino, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carboxialquilo, ceto, tioxi, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, arilsulfino, arilsulfonilo, heteroarilsulfino, heteroarilsulfonilo, heterociclosulfino, heterociclosulfonilo, fosfato, sulfato, hidroxilamino, hidroxil(alquil)amina y ciano. Además, los grupos indicados adecuados pueden incluir, por ejemplo, $-X'$, $-R$, $-O^-$, $-OR$, $-SR$, $-S^-$, $-NR_2$, $-NR_3$, $=NR$, $-CX'_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $NC(=O)R$, $C(=O)R$, $-C(=O)NRR$, $-S(=O)_2O^-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R$, $-OS(=O)_2OR$, $-S(=O)_2N$, $-S(=O)R$, $-OP(=O)O_2RR$, $-P(=O)O_2RR$, $-P(=O)(O^-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-C(=O)R$, $-C(=O)X'$, $-C(S)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR$, $-C(O)SR$, $-C(S)SR$, $-C(O)NRR$, $-C(S)NRR$, $-C(NR)NRR$, donde cada X' es, de manera independiente, un halógeno ("halo"): F, Cl, Br o I; y cada R es, de manera independiente, H, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, un grupo protector o resto de fármaco. Como el experto en la materia entenderá fácilmente, cuando un sustituyente es ceto ($=O$) o tioxi ($=S$), o similar, entonces, hay reemplazados dos átomos de hidrógeno del átomo sustituido.

Como se usa en el presente documento, el término "termoplástico", cuando se aplica a un polímero, se refiere que el polímero se debe fundir al calentarlo y solidificar al enfriarlo en repetidas ocasiones. Significa que no hay o hay un ligero grado de reticulación entre las moléculas del polímero. Es el antónimo del término "termoestable", que indica que el polímero debe permanecer estable o reticularse sustancialmente al calentarse o tras aplicar un procedimiento reactivo similar, y no debe someterse a ciclos de fusión-solidificación tras el calentamiento y enfriamiento.

Como se usan en el presente documento, los términos "tratando", "tratar" o "tratamiento" incluyen (i) evitar que se produzca una afección patológica (por ejemplo, esquizofrenia) (por ejemplo, profilaxis); (ii) inhibir la afección patológica (por ejemplo, esquizofrenia) o detener su desarrollo; y (iii) aliviar la afección patológica (por ejemplo, aliviar los síntomas asociados con la esquizofrenia).

Descripción de la invención

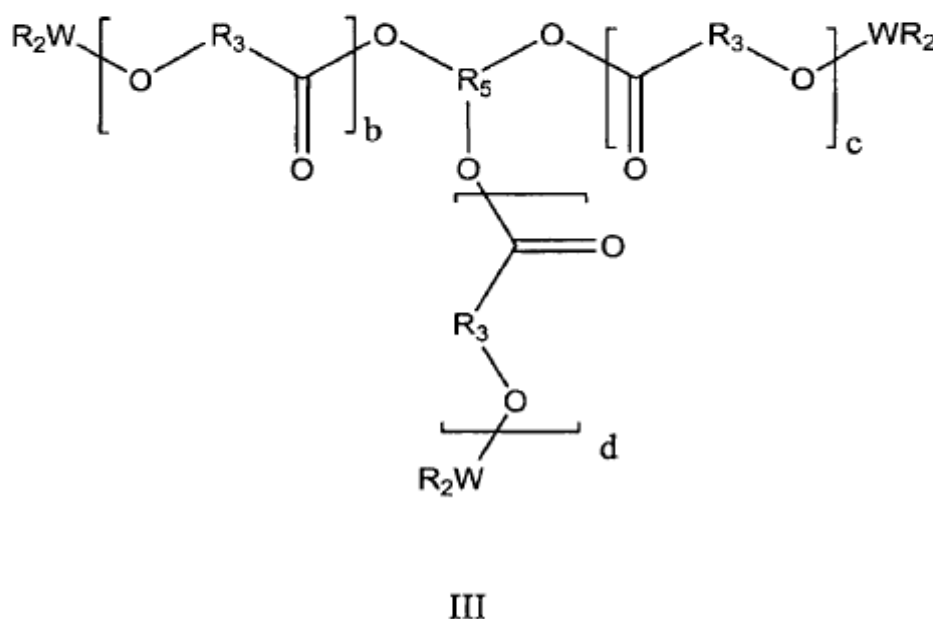
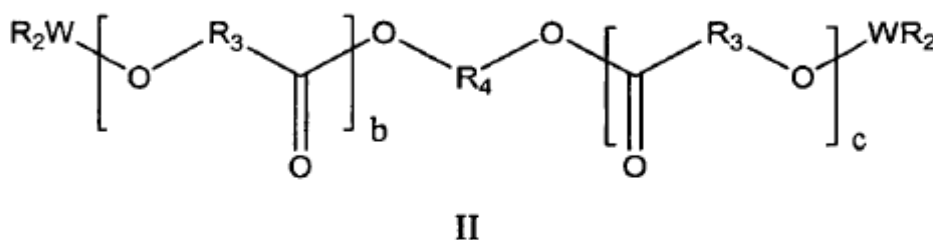
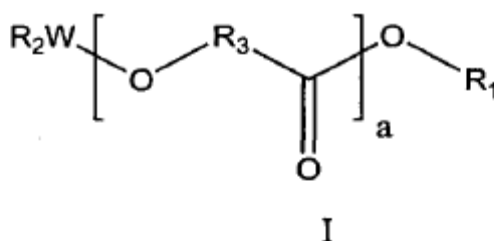
La presente invención proporciona composiciones poliméricas y oligoméricas biocompatibles para la formación *in situ* de implantes, en la que los implantes liberan un agente bioactivo, un metabolito o un fármaco del mismo, a una velocidad controlada. Estas composiciones incluyen líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles que son útiles para la formación de implantes *in situ*, porque tienen muy buena biocompatibilidad y baja toxicidad. Estos líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles son eficaces para la disolución de un polímero específico, tienen cierto grado de hidrosolubilidad y se pueden fabricar a medida para disolver un determinado principio activo farmacéutico. Al ser oligómeros terminalmente protegidos de, por ejemplo, láctido, glicólido, ácido láctico y/o ácido glicólico, estos líquidos oligoméricos biocompatibles son fácilmente degradados por el organismo mediante hidrólisis, produciendo compuestos con características toxicológicas conocidas y aceptables.

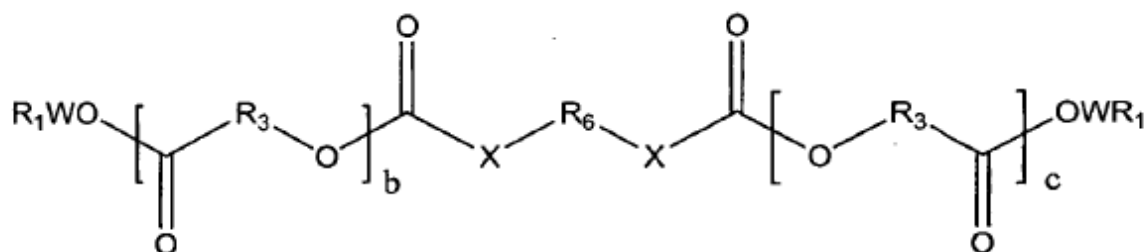
5 Los líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles preparados en el presente documento son especialmente ventajosos en la preparación de formulaciones ATRIGEL[®] para una sola jeringa, debido a que no son reactivos con el polímero ni/o el fármaco, e impedirán que el agua entre en la formulación ATRIGEL[®]. Los líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles tienen estructuras químicas similares a las del polímero del implante, y reaccionarán con cualquier agua que pueda estar presente en la formulación, aumentando así la vida de almacenamiento del producto ATRIGEL[®]. Además, a diferencia de los líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles desvelados por Voelkel *et al.* en la patente de EE.UU. N° 6.815.469, que poseen grupos carboxilo libres y grupos hidroxilo libres que pueden reaccionar con el polímero del implante, los líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles descritos en el presente documento son más hidrófobos y ofrecen una mejor solubilidad y estabilidad al polímero del implante.

En la invención, se proporciona una composición fluida que incluye: (a) un polímero termoplástico biodegradable que es al menos sustancialmente insoluble en el fluido corporal; (b) un líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible; y (c) un agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo.

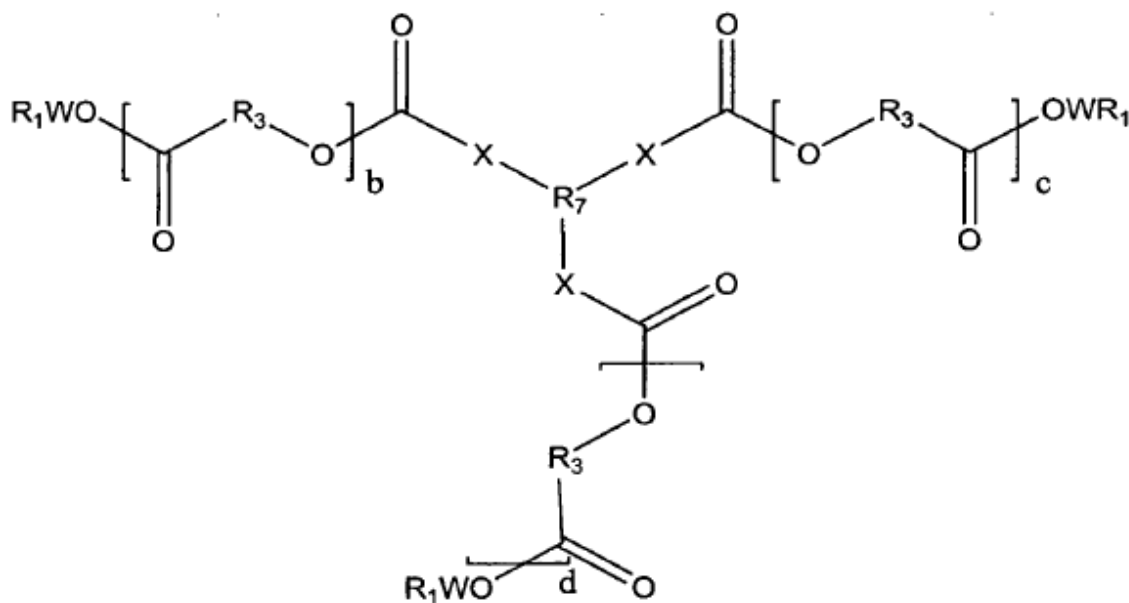
Líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles

15 El líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible es de fórmulas I, II, III, IV o V:





IV



V

en las que:

- 5 cada R₁ es, de manera independiente, alquilo (C₁-C₁₂) o alquiléster (C₁-C₁₂) alquilencarboxílico (C₁-C₁₂);
 cada R₂ es, de manera independiente, alquilo (C₁-C₁₂), carbonil-alquilo (C₁-C₁₂) o alquiléster (C₁-C₁₂) carboxílico;
 cada R₃ es, de manera independiente, alquileno (C₁-C₁₂);
 R₄ es alquileno (C₁-C₁₂), carbonil-alquilcarbonilo (C₁-C₁₂) o cicloalcadiílo (C₃-C₁₂);
 R₅ es alcatriílo (C₁-C₁₂) o cicloalcatriílo (C₃-C₁₂);
 R₆ es alquileno (C₁-C₁₂), alquino (C₁-C₁₂), cicloalcadiílo (C₃-C₁₂), alcatriílo (C₁-C₁₂) o cicloalcatriílo (C₃-C₁₂);
 10 R₇ es alquileno (C₁-C₁₂) o alcatriílo (C₁-C₁₂),
 X está ausente o es oxígeno;
 W está ausente, o es carbonilo o carboniloxi; y
 cualquier alquilo o alquileno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ puede estar opcionalmente sustituido en el carbono
 con uno o más oxo, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₁₂), alcoxi (C₁-C₆), trifluorometilo, y estar
 15 opcionalmente interrumpido en el carbono con uno o más oxo, imino o tio, y estar opcionalmente parcialmente
 insaturado; y
 cada a, b, c y d es, de manera independiente, 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

En una realización,

- 20 cada R₁ es, de manera independiente, -(CH₂)_mCH₃, -CH₂CH₂(OCH₂CH₂)_mO(CH₂)_nCH₃,
 -CH₂CH₂(OCH₂CH₂)_mOCOCH₃, -CH₂COOY, -CH(CH₃)COOY, -CH₂CH₂COOY, -CH₂CH₂CH₂COOY,
 -CH₂CH₂CH₂CH₂COOY, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂COOY, -CH₂CH(CH₃)Y o -(cicloC₆H₁₁), en las que:
 cada m y n es, de manera independiente, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;
 cada R₂ es, de manera independiente, -CH₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)_oCH₃, -CH₂CH₂(OCH₂CH₂)_oOCH₃,
 -CH₂CH₂(OCH₂CH₂)_oOCH₂CH₃, -CH₂CH₂(OCH₂CH₂)_oOCOCH₃, -COCH₃, -CO(CH₂)_oCH₃, -COO(CH₂)_oCH₃ o
 25 -CO(OCH₂CH₂)_oCH₃, en las que o es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

cada R₃ es, de manera independiente, -(CH₂)_p-, -CH(CH₃)-, -(CH₂CH₂O)_pCH₂-, -(CH(CH₃)CH₂)- o -(CH(CH₂CH₃)CH₂)-, en las que p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

R₄ es -(CH₂)_q-, -CO(CH₂)_qCO-, -(CH₂CH₂O)_qCH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -(CH₂)_qCH(CH₃)-, -((CH₂)_qO)_q-, -CH₂CH(Y)CH₂-, ciclohexan-1,2-diilo, ciclohexan-1,3-diilo o ciclohexan-1,4-diilo, en las que q es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

R₅ es (-CH₂)₂CH-, (-CH₂)₃CCH₃, (-CH₂)₃CCH₂CH₃ o 1,2,6-hexanotriilo;

R₆ es -CH=CH-, -(CH₂)_r-, -O(CH₂CH₂O)_r-, en las que r es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

R₇ es (-CH₂)₂CH-, (-CH₂)₂COH-, (-CH₂)(-CHOH)CH-, (-CH₂)(-CO)CH- o (-CH₂)(-CH=C)-;

X está ausente o es oxígeno;

W está ausente, o es -CO- o -COO-; e

Y es -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇ o -C₄H₉.

En una realización,

cada R₁ es, de manera independiente, -CH₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₄CH₃, -(CH₂)₅CH₃, -(CH₂)₆CH₃, -(CH₂)₇CH₃, -CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₂OCH₃, -CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₂OCH₂CH₃ o -CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₂OCOCH₃;

cada R₂ es, de manera independiente, -CH₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₄CH₃, -(CH₂)₅CH₃, -(CH₂)₆CH₃, -(CH₂)₇CH₃, -CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₂OCH₃, -CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₂OCH₂CH₃ o -CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₂OCOCH₃;

cada R₃ es, de manera independiente, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇-, -CH(CH₃)-, -(CH(CH₃)CH₂)-, -(CH(CH₂CH₃)CH₂)-, -(CH₂CH₂OCH₂)-;

R₄ es -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -COCH₂CO-, -CO(CH₂)₂CO-, -CO(CH₂)₃CO-, -CO(CH₂)₄CO-, -CO(CH₂)₅CO-, -CO(CH₂)₆CO-, -CO(CH₂)₇CO-, -CO(CH₂)₈CO-, -(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂-, -(CH₂CH₂O)₃CH₂CH₂-, -(CH₂CH₂O)₄CH₂CH₂-, -(CH₂CH₂O)₅CH₂CH₂-, -(CH₂CH₂O)₆CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-;

R₅ es (-CH₂)₂CH-; R₆ es -CH=CH-, -(CH₂)-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇-, -(CH₂)₈-, -O(CH₂CH₂O)-, -O(CH₂CH₂O)₂-, -O(CH₂CH₂O)₃-, -O(CH₂CH₂O)₄-, -O(CH₂CH₂O)₅- o -O(CH₂CH₂O)₆-;

R₇ es (-CH₂)₂CH-, (-CH₂)₂COH-, (-CH₂)(-CHOH)CH-, (-CH₂)(-CO)CH- o (-CH₂)(-CH=C)-;

X está ausente o es oxígeno;

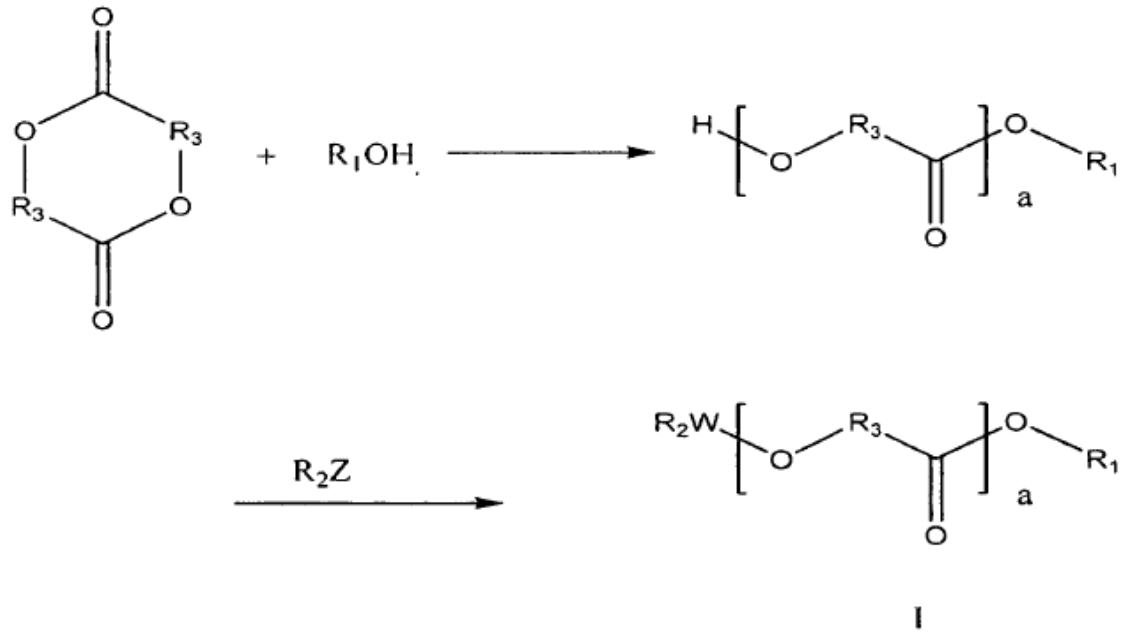
W está ausente, o es -CO- o -COO-; y

cada a, b, c y d es, de manera independiente, 0, 1, 2, 3 o 4.

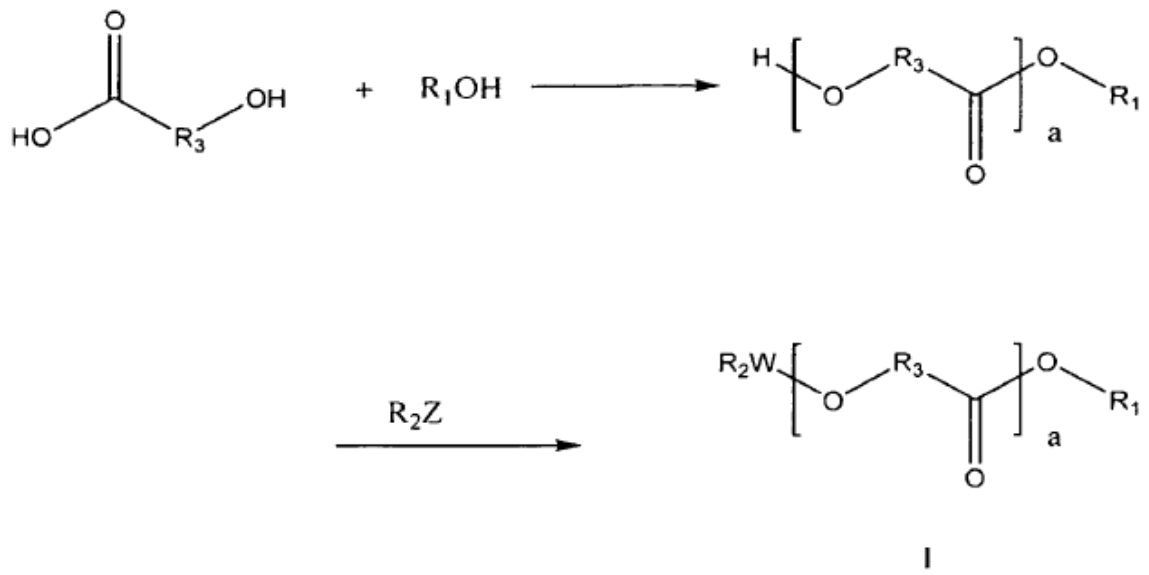
Los ejemplos de rutas sintéticas para obtener los líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles de fórmulas I, II, III, IV y V se ilustran en los Esquemas 1-14.

Las composiciones descritas en el presente documento se pueden preparar mediante cualquiera de las técnicas aplicables de síntesis orgánica y química de polímeros. Muchas de dichas técnicas son bien conocidas en la materia. No obstante, muchas de las técnicas conocidas se elaboran en "Compendium of Organic Synthetic Methods" (John Wiley & Sons, Nueva York) Vol. 1, Ian T. Harrison y Shuyen Harrison (1971); Vol. 2, Ian T. Harrison y Shuyen Harrison (1974); Vol. 3, Louis S. Hegedus y Leroy Wade (1977); Vol. 4, Leroy G. Wade Jr., (1980); Vol. 5, Leroy G. Wade Jr. (1984); y Vol. 6, Michael B. Smith; así como March, J., "Advanced Organic Chemistry", III Edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1985); "Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry", en 9 volúmenes, Barry M. Trost, Editor-in-Chief, Pergamon Press, Nueva York (1993); "Advanced Organic Chemistry", Part B: Reactions and Synthesis, IV Ed.; Carey y Sundberg; Kluwer Academic/Plenum Publishers: Nueva York (2001); "Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure", II edición, March, McGraw Hill (1977); "Protecting Groups in Organic Synthesis", II Edición, Greene, T. W., y Wutz, P. G. M., John Wiley & Sons, Nueva York (1991); "Comprehensive Organic Transformations", II Edición, Larock, R. C., John Wiley & Sons, Nueva York (1999), "Textbook of Polymer Chemistry", III Edición, Fred W. Billmeyer, John Wiley & Sons, Nueva York (1984), "Organic Polymer Chemistry", II Edición, K. J. Saunders, Chapman y Hall, Nueva York (1973); y "Polymer Science", V. R. Gowariker *et al.*, John Wiley & Sons, Nueva York (1986).

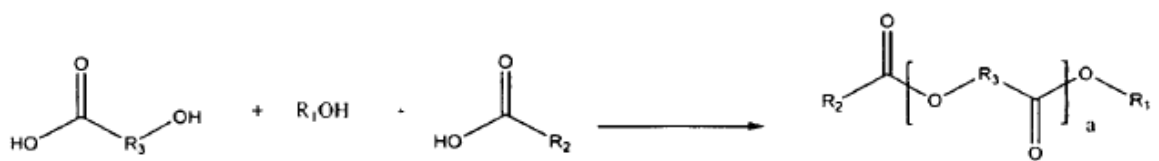
Esquema 1



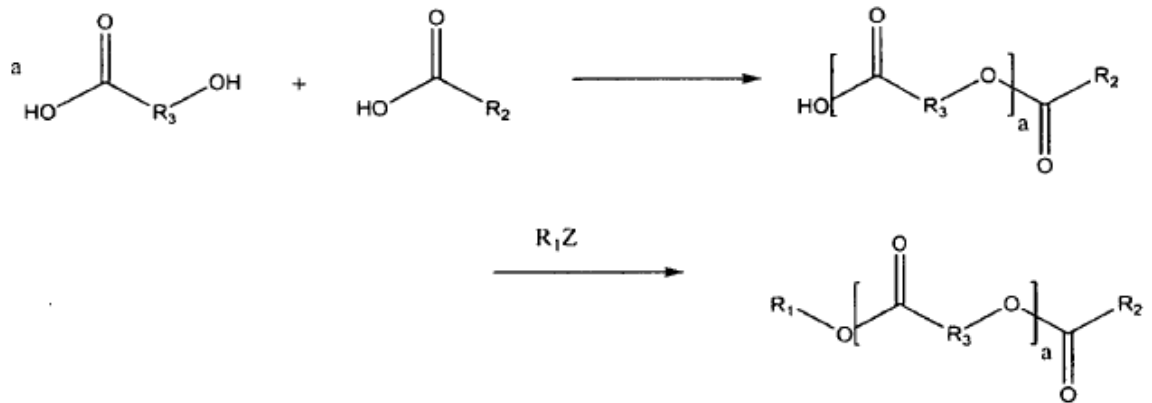
Esquema 2



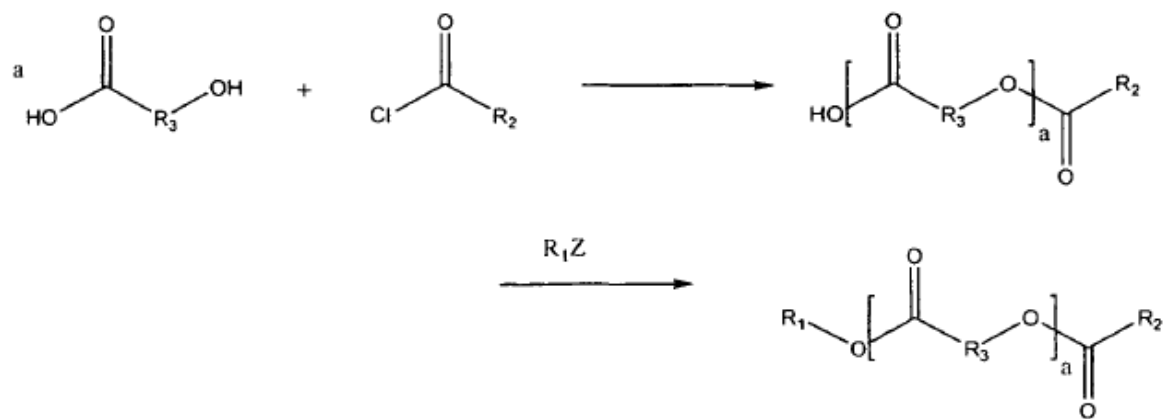
5 Esquema 3



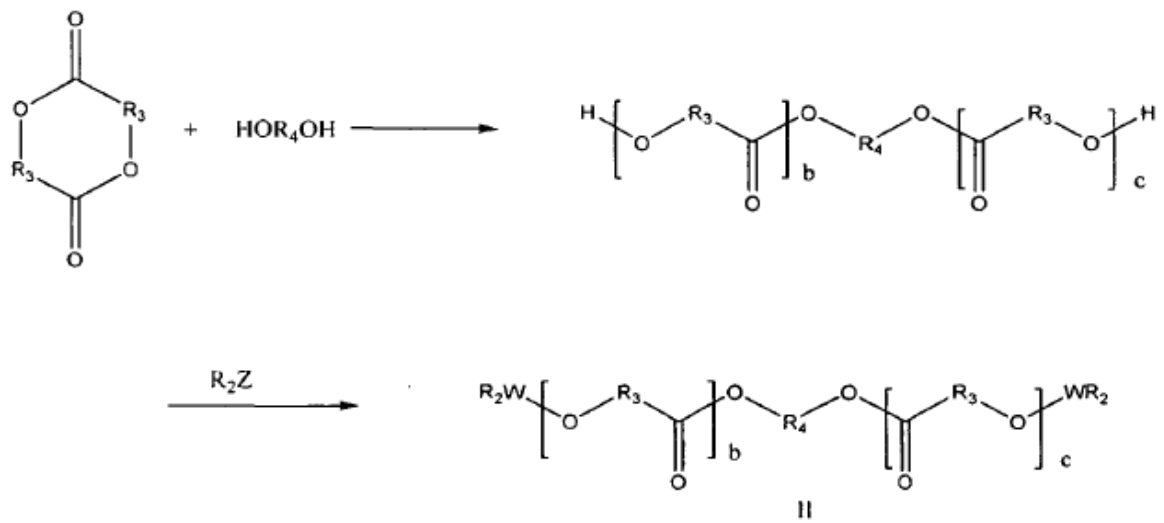
Esquema 4



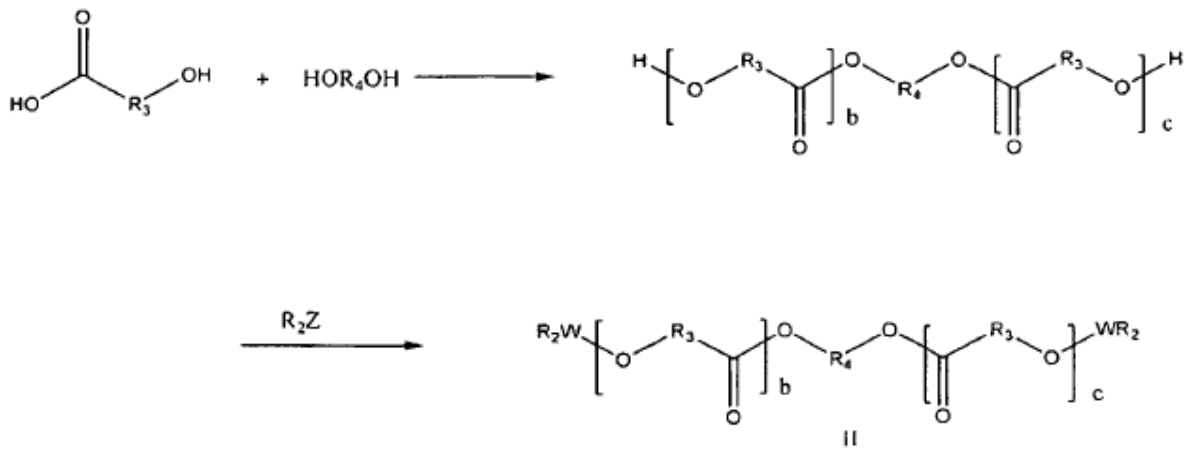
Esquema 5



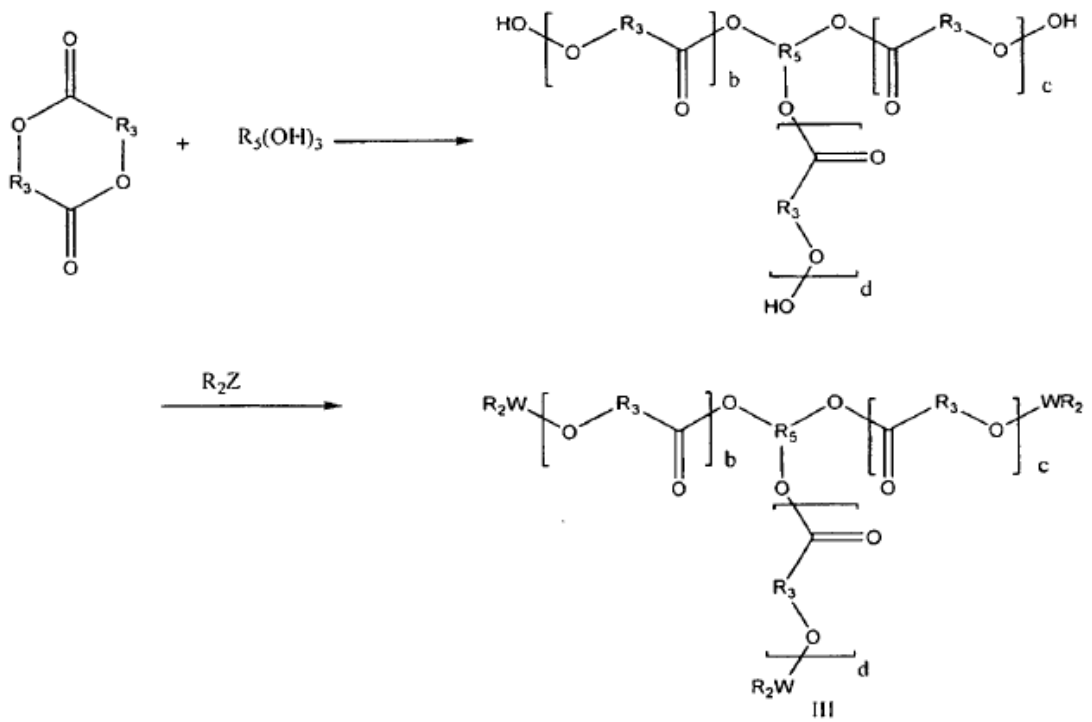
5 Esquema 6



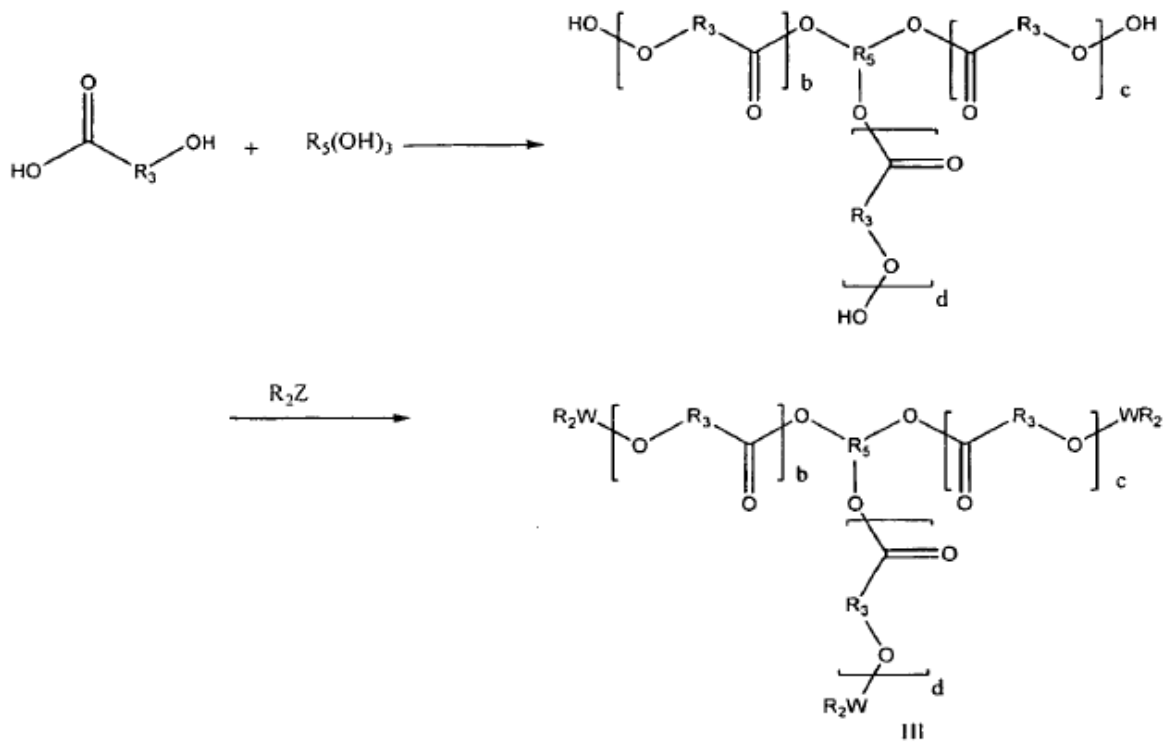
Esquema 7



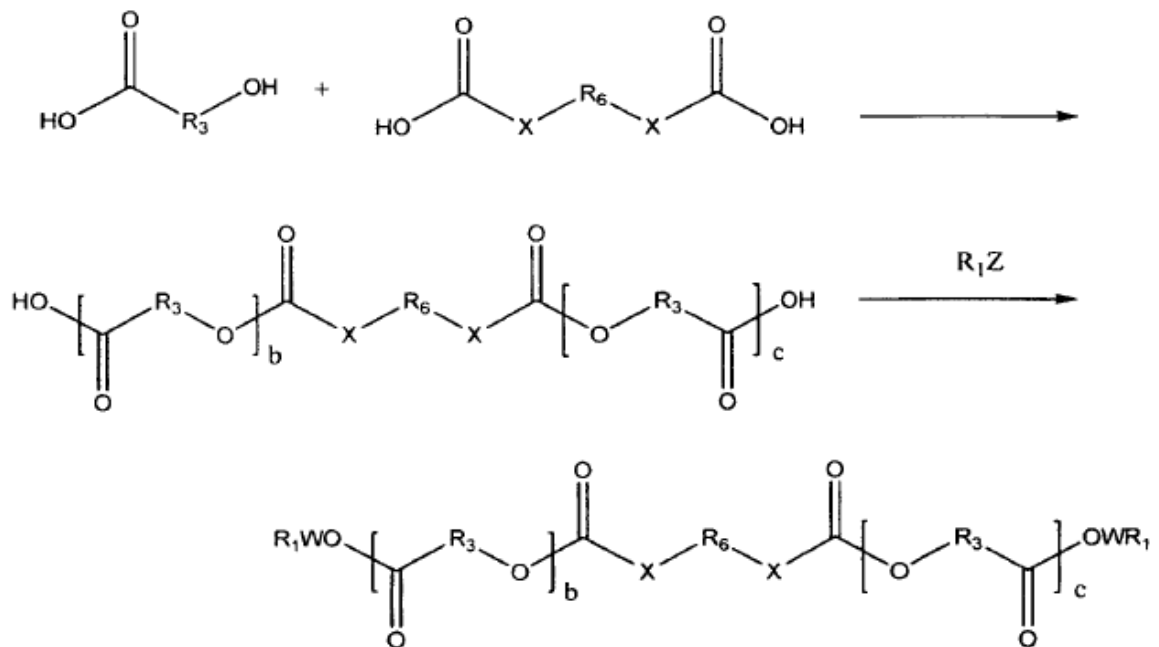
Esquema 8



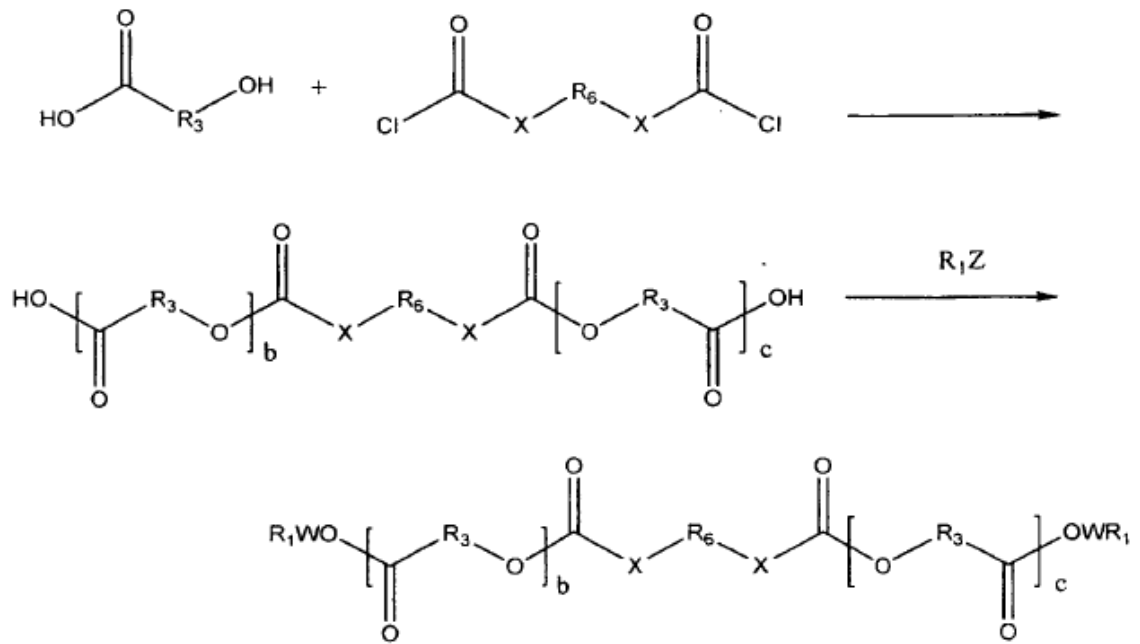
Esquema 9



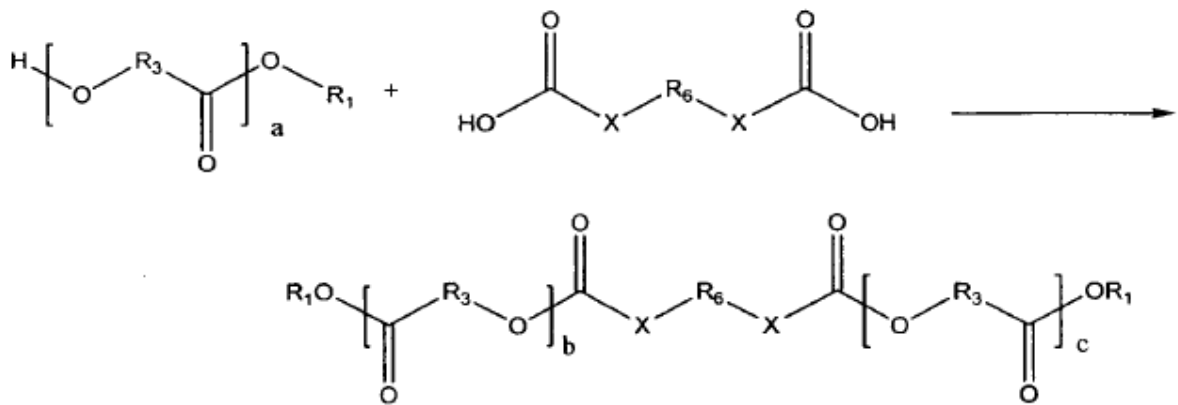
Esquema 10



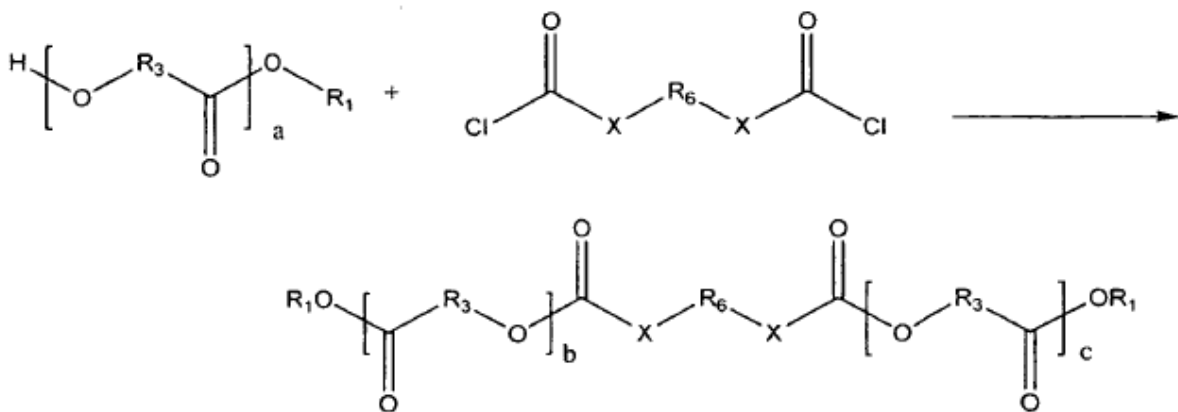
Esquema 11



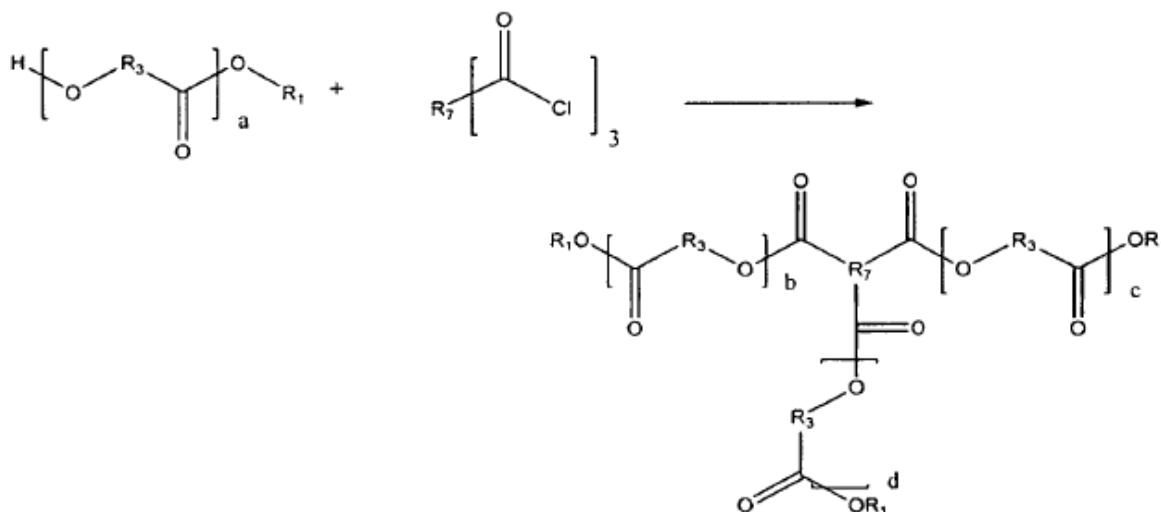
Esquema 12



5 Esquema 13



Esquema 14



En los Esquemas 1-14, cada R_1Z puede ser, de manera independiente, por ejemplo, R_1OH , R_1I (en el que I es halógeno), R_1N_2 , R_1COCl , R_1COOH , $R_1COOCOR_1$, R_1COOCH_3 y similares, y cada R_2Z puede ser, de manera independiente, por ejemplo, R_2OH , R_2I (en el que I es halógeno), R_2N_2 , R_2COCl , R_2COOH , $R_2COOCOR_2$, R_2COOCH_3 y similares.

Los productos intermedios del Esquema 1 se preparan de manera rutinaria usando los procedimientos desarrollados por, por ejemplo, Claborn, patente de EE.UU. N° 2.371.281; Zeile *et al.*, patente alemana N° DE 1020312; y Rehberg *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, 74, 1609, (1952), o mediante los procedimientos enzimáticos desarrollados por, por ejemplo, Jeon *et al. Tetrahedron Letters*, 47, 6517-6520 (2006).

Las lactonas C_2 a C_{10} adecuadas pueden incluir, por ejemplo, glicólido (R_3 es CH_2), láctido (R_3 es $CHCH_3$), p -dioxanona, ϵ -caprolactona, y similares, o combinaciones de las mismas.

Los ácidos hidroxicarboxílicos C_2 a C_{10} adecuados pueden incluir, por ejemplo, ácido 2-hidroxietanoico, ácido 2-hidroxiacético, ácido 2-hidroxiopropanoico, 2-hidroxiбутírico, ácido 2-hidroxi-valérico, ácido 2-hidroxi-hexanoico, ácido 2-hidroxi-heptanoico, ácido 2-hidroxi-octanoico, ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico, ácido 2-hidroxi-2-metilbutírico, ácido 2-hidroxi-2-etilbutírico, ácido 2-hidroxi-2-metilvalérico, ácido 2-hidroxi-2-etilvalérico, ácido 2-hidroxi-2-propilvalérico, ácido 2-hidroxi-2-butilvalérico, ácido 2-hidroxi-2-metilhexanoico, ácido 2-hidroxi-2-etilhexanoico, ácido 2-hidroxi-2-propilhexanoico, ácido 2-hidroxi-2-butilhexanoico, ácido 2-hidroxi-2-pentilhexanoico, ácido 2-hidroxi-2-metilheptanoico, ácido 2-hidroxi-2-etilheptanoico, ácido 2-hidroxi-2-metiloctanoico, ácido 2-hidroxi-2-etiloctanoico, ácido 3-hidroxi-propanoico, ácido 3-hidroxi-butanoico, ácido 3-hidroxi-pentanoico, ácido 3-hidroxi-hexanoico, ácido 3-hidroxi-heptanoico, ácido 3-hidroxi-octanoico, ácido 3-hidroxi-3-metilbutanoico, ácido 3-hidroxi-3-metilpentanoico, ácido 3-hidroxi-3-etilpentanoico, ácido 3-hidroxi-3-metilhexanoico, ácido 3-hidroxi-3-etilhexanoico, ácido 3-hidroxi-3-propilhexanoico, ácido 3-hidroxi-3-metilheptanoico, ácido 3-hidroxi-3-etilheptanoico, ácido 3-hidroxi-3-propilheptanoico, y similares, y combinaciones de los mismos.

Los alcoholes C_1 a C_{12} adecuados pueden incluir, por ejemplo, mono-alcoholes, dioles, trioles y otros polioles.

Los mono-alcoholes C_1 a C_{12} adecuados pueden incluir, por ejemplo, metanol, etanol, n -propanol, isopropanol, n -butanol, n -hexanol, n -heptanol, n -octanol, s -butanol, alcohol alílico, 2-butoxi-etilo, 2-(2-butoxi-etoxi)etanol, y similares, o combinaciones de los mismos.

Los dioles o glicoles C_2 a C_{10} adecuados pueden incluir, por ejemplo, etilenglicol, 1,4-ciclohexanodimetanol, dietilenglicol, trietilenglicol, propano-1,3-diol, butano-1,4-diol, pentano-1,5-diol, hexano-1,6-diol, 3-metilpentano-2,4-diol, 2-metilpentano-1,4-diol, 2,2,4-trimetilpentano-1,3-diol, 2-etilhexano-1,3-diol, 2,2-dietilpropano-1,3-diol, hexano-1,3-diol, y similares, o combinaciones de los mismos.

Los polioles C_3 a C_{12} adecuados pueden incluir, por ejemplo, trimetilolpropano, pentaeritrol, glicerol, anhídrido trimelítico, trimetilolpropano, dianhídrido piromelítico, pentaeritrol, y similares, o combinaciones de los mismos.

Los productos oligoméricos intermedios adecuados incluyen, por ejemplo, lactilactato de etilo, glicololoxiacetato de etilo, lactilactato de 2-hidroxietilo, lactilactato de n -propilo, lactilactato de 2-hidroxi-propilo, lactilactato de 1-metil-2-hidroxi-propilo, lactilactato de n -butilo, lactilactato de s -butilo, lactilactato de n -hexilo, lactilactato de n -octilo, lactilactato de 2-octilo, lactilactato de alilo, lactilactato de 2-butoxi-etilo, lactilactato de 2-(2-butoxi-etoxi)etilo, lactilactato de tetrahidrofurfurilo, 2-cloro-etilo, y similares, o combinaciones de los mismos.

Los ácidos dicarboxílicos C₃ a C₁₂ adecuados pueden incluir, por ejemplo, ácido oxálico, ácido malónico, ácido glutárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebácico, ácido undecanodicarboxílico, ácido dodecanodicarboxílico, ácido 1,4-ciclohexanodicarboxílico, y similares, o combinaciones de los mismos.

- 5 Los ácidos tricarboxílicos C₃ a C₁₂ adecuados pueden incluir, por ejemplo, ácido propanotricarboxílico, ácido trimelítico, ácido piromelítico, ácido 1,3,6-hexanotricarboxílico, y similares, o combinaciones de los mismos.

Los compuestos de carbonilo activados adecuados pueden incluir, por ejemplo, cloruros de ácido, anhídridos, y similares.

- 10 Los cloruros de ácido adecuados pueden incluir, por ejemplo, cloruro de acetilo, cloruro de butirilo, cloruro de pentanoilo, cloruro de hexanoilo, cloruro de 2-metilbutirilo, cloruro de furoilo, y similares, o combinaciones de los mismos.

- 15 En una realización, se introduce el agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo en una jeringa, se sella la jeringa y se esteriliza terminalmente toda la jeringa de sustancia farmacológica mediante irradiación γ . Se disuelve el polímero biodegradable en un líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible y se introduce en una segunda jeringa. Se sella la jeringa y se esteriliza terminalmente el sistema de administración mediante irradiación γ . En el momento de la inyección, se acoplan las jeringas a través de la conexión luer-lock y se constituye el producto mediante el ciclado de los componentes entre las dos jeringas. De esta manera, el fármaco se incorpora al sistema de administración, perdiéndose muy poco en el dispositivo.

- 20 En otra realización, el agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo, el polímero biodegradable y el líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible se añaden a una jeringa y se agitan para disolver el agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo y el polímero biodegradable. Se sella la jeringa, se esteriliza terminalmente el sistema de administración mediante irradiación γ , y el producto está listo para su envío y uso.

- 25 La composición fluida es una combinación de un polímero termoplástico no hidrosoluble sustancialmente biodegradable, un líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible y un agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo. El líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible tiene una solubilidad en el fluido corporal que varía de prácticamente insoluble a completamente soluble en todas las proporciones. El polímero termoplástico biodegradable puede ser un homopolímero, un copolímero o un terpolímero de unidades monoméricas de repetición enlazadas por grupos tales como grupos éster, grupos anhídrido, grupos carbonato, grupos amida, grupos uretano, grupos urea, grupos éter, grupos esteramida, grupos acetal, grupos cetel, grupos ortocarbonato y cualquier otro grupo funcional orgánico que puede ser hidrolizado mediante reacción enzimática o hidrolítica (es decir, que sea biodegradable por la acción hidrolítica). El polímero termoplástico preferido, el poliéster, puede estar compuesto de unidades de uno o más restos de ácido hidroxicarboxílico o restos de ácido dicarboxílico y diol, en el que la distribución de los diferentes restos puede ser aleatoria, de bloque, emparejada o secuencial. El polímero termoplástico es preferentemente un poliéster termoplástico de uno o más ácidos hidroxicarboxílicos C₂ a C₁₀ o uno o más dioles y ácidos dicarboxílicos C₂ a C₁₂. Se prefiere especialmente que el polímero termoplástico sea un poliéster de uno o más dímeros hidroxilo carboxilo, por ejemplo, láctido, glicólido, y similares.

- 40 Los polímeros termoplásticos biodegradables y los líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles específicos y preferidos; las concentraciones de polímeros termoplásticos, los líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles, los agentes bioactivos, metabolitos o profármacos de los mismos; los pesos moleculares del polímero termoplástico; y los intervalos en peso o en moles de los componentes del implante sólido descritos en el presente documento son ilustrativos. No excluyen otros polímeros termoplásticos biodegradables y líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles; otras concentraciones de polímeros termoplásticos, líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles, agentes bioactivos; otros pesos moleculares del polímero termoplástico; ni otros componentes del implante sólido.

- 50 Una realización proporciona una composición fluida adecuada para su uso en proporcionar un implante de liberación sostenida controlada, un procedimiento de formación de la composición fluida, un procedimiento de uso de la composición fluida, el implante sólido o de gel de liberación sostenida biodegradable que se forma a partir de la composición fluida, un procedimiento de formación del implante biodegradable *in situ*, un procedimiento de tratamiento de la enfermedad a través del uso del implante biodegradable y un kit que incluye la composición fluida. La composición fluida se puede usar preferentemente para proporcionar un implante formado *in situ* microporoso biodegradable o bioerosionable en animales.

- 55 La composición fluida se compone de un polímero termoplástico biodegradable en combinación con un líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible y un agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo. El polímero termoplástico biodegradable es sustancialmente insoluble en medio acuoso y/o en fluido corporal, biocompatible, biodegradable y/o bioerosionable dentro del cuerpo de un paciente. La composición fluida se puede administrar en forma de un líquido o gel en el tejido, y forma un implante *in situ*. Como alternativa, el implante se puede formar *ex vivo* mediante la combinación de la composición fluida con un medio acuoso. En esta realización, el

implante preformado se puede administrar quirúrgicamente al paciente. En cualquier realización, el polímero termoplástico se coagula o se solidifica para formar el implante sólido o de gel tras la disipación, dispersión o lixiviación del líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible de la composición fluida cuando la composición fluida entra en contacto con un fluido corporal, un medio acuoso o agua. La coagulación o solidificación enreda y atrapa el resto de componentes de la composición fluida, por ejemplo, el agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo, excipientes, sustancias orgánicas, y similares, para que se dispersen dentro de la matriz del implante gelificado o solidificado. La composición fluida es biocompatible y la matriz polimérica del implante no provoca la irritación ni la necrosis sustancial de los tejidos del sitio del implante. El implante administra un nivel sostenido del agente bioactivo, de un metabolito o de un profármaco del mismo en el paciente. Preferentemente, la composición fluida puede ser un líquido o un gel, adecuado para la inyección en un paciente (por ejemplo, ser humano).

Una realización mejora sorprendentemente la biodisponibilidad de una formulación de liberación sostenida del agente bioactivo, de un metabolito o de un profármaco del mismo. Además, dicha realización proporciona: (a) inyecciones de volumen relativamente bajo; (b) mejor tolerancia del tejido local del sitio de la inyección; (c) la oportunidad de usar una inyección subcutánea en lugar de una inyección intramuscular; y (d) inyecciones menos frecuentes en comparación con otros productos.

En comparación con las formulaciones derivadas de otras tecnologías de administración de fármacos de liberación sostenida, el agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo, el sistema de administración de liberación sostenida debe proporcionar: (a) cinéticas de liberación superiores con una descarga instantánea mínima; (b) mayor duración de la liberación del fármaco con inyecciones menos frecuentes; (c) biodisponibilidad notablemente mejor; (d) mejor tolerancia de los tejidos locales debido a un bajo volumen de inyección; y (e) capacidad de uso de una inyección subcutánea en lugar de la inyección intramuscular. En conjunto, estas características crean un sistema de liberación sostenida de agente bioactivo altamente beneficioso.

Los líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles adecuados para su uso en las composiciones fluidas muestran un intervalo de solubilidades en medio acuoso, fluido corporal o agua. Dicho intervalo incluye de la insolubilidad completa a todas las concentraciones tras el contacto inicial a la solubilidad completa a todas las concentraciones tras el contacto inicial entre el líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible y el medio acuoso, fluido corporal o agua.

Mientras que la solubilidad o insolubilidad en agua del líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible se puede usar como una guía de la solubilidad, normalmente, su solubilidad o insolubilidad en fluido corporal ha de ser diferente de su solubilidad o insolubilidad en agua. Con respecto al agua, el fluido corporal contiene sales fisiológicas, lípidos, proteínas y similares, y debe tener una capacidad de solvatación diferente para los líquidos oligoméricos. Este fenómeno es similar a la característica "precipitación de proteínas por adición de sal" clásica mostrada por la solución salina con comparación con el agua. El fluido corporal muestra una variabilidad similar en relación con el agua, pero, al contrario del factor de "precipitación de proteínas por adición de sal", el fluido corporal normalmente tiene una mayor capacidad de solvatación para la mayoría de los líquidos oligoméricos que el agua. Esta capacidad superior se debe, en parte, al mayor carácter lipófilo del fluido corporal con respecto al agua, y también, en parte, al carácter dinámico del fluido corporal. En un organismo vivo, el fluido corporal no es estático, sino que, más bien, se mueve por todo el organismo. Además, el fluido corporal se purga o limpia de los tejidos del organismo de modo que el contenido de fluido corporal se elimina. Como resultado de ello, el fluido corporal del tejido vivo debe eliminar, solvatar o disipar líquidos oligoméricos que son completamente insolubles en agua.

Según la interpretación anterior de las diferencias de solubilidad entre el agua, los medios acuosos y el líquido corporal, el líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible usado puede ser de completamente insoluble a completamente soluble en agua cuando los dos se combinan inicialmente. Preferentemente, el líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible es ligeramente soluble en agua. Las solubilidades correspondientes de los líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles en medios acuosos y fluido corporal deberían tender a realizar un seguimiento de las tendencias indicadas por las hidrosolubilidades. En fluido corporal, las solubilidades de los líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles deberían tender a ser superiores a las del agua.

Cuando un líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible que es insoluble o ligeramente soluble en el fluido corporal se usa en cualquiera de las realizaciones del sistema de administración de liberación sostenida, debería permitir que el agua penetrara en el sistema de administración implantado durante un período de tiempo que variara de segundos a semanas o meses. Este procedimiento puede reducir o aumentar la velocidad de administración del agente bioactivo, de un metabolito o de un profármaco del mismo, y en el caso de la composición fluida, debe afectar a la velocidad de coagulación o solidificación. Cuando se usa un líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible que es de moderadamente soluble a muy soluble en fluido corporal en cualquiera de las realizaciones del sistema de administración, se debe difundir en el fluido corporal durante un período de minutos a días. La velocidad de difusión puede reducir o aumentar la velocidad de administración del agente bioactivo, de un metabolito o de un profármaco del mismo. Cuando se usan líquidos oligoméricos altamente solubles, se deben difundir desde el sistema de administración durante un período de segundos a horas. En algunas circunstancias, esta difusión rápida es responsable, al menos en parte, del denominado efecto de descarga instantánea. El efecto

de descarga instantánea es una liberación de corta duración, pero rápida, del agente bioactivo tras la implantación del sistema de administración, seguida de una liberación de larga duración, lenta, de agente bioactivo.

5 El tipo y la cantidad de oligómero biocompatible presente en la composición fluida normalmente deberían depender de las propiedades deseadas del implante de liberación controlada como se describe en detalle a continuación. Preferentemente, la composición fluida incluye del aproximadamente 10 % en peso al aproximadamente 90 % en peso o, más preferentemente, del aproximadamente 3 % en peso al aproximadamente 70 % en peso de un líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible.

10 La solubilidad de los polímeros termoplásticos biodegradables en los diversos líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles debería diferir dependiendo de su cristalinidad, su hidrofiliidad, puentes de hidrógeno y peso molecular. Normalmente, los polímeros de menor peso molecular se deben disolver más fácilmente en los líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles que los polímeros de alto peso molecular. Como resultado de ello, la concentración de un polímero termoplástico disuelto en los diversos líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles debería diferir dependiendo del tipo de polímero y de su peso molecular. Por otra parte, los polímeros termoplásticos de peso molecular superior deberían tender a dar viscosidades en solución más altas que los materiales de bajo peso molecular.

15 Cuando el líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible forma parte de la composición fluida, funciona para permitir la colocación fácil, no quirúrgica, del sistema de administración de liberación sostenida en el tejido vivo. También facilita la transformación de la composición fluida en un implante formado *in situ*. Aunque no se entiende como una limitación de la invención, se cree que la transformación de la composición fluida es el resultado de la disipación del líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible de la composición fluida hacia el fluido y el tejido corporal circundante y la infusión del fluido corporal del tejido circundante hacia la composición fluida. Se cree que durante esta transformación, el polímero termoplástico y el líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible de la composición fluida se reparten en regiones ricas y pobres del polímero:

20 Para las composiciones fluidas, la concentración del polímero termoplástico en el líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible debe variar de aproximadamente 0,01 g por ml de líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible a una concentración saturada. Por lo general, la concentración saturada debe estar en el intervalo del 80 al 95 % en peso de sólidos o de aproximadamente 4 g por ml a aproximadamente 5 g por ml de líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible, suponiendo que el líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible pesa aproximadamente 1 g por ml.

30 Para los polímeros que tienden a coagularse lentamente, se puede usar una mezcla de disolventes para aumentar la velocidad de coagulación. En esencia, un componente líquido de la mezcla de disolventes es un buen disolvente para el polímero, y el otro componente líquido de la mezcla de disolventes es un peor disolvente o un no disolvente. Los dos líquidos se mezclan en una proporción tal que el polímero siga siendo soluble, pero precipite con el menor aumento de la cantidad del no disolvente, por ejemplo, agua en un entorno fisiológico. Por necesidad, el sistema disolvente debe ser miscible tanto con el polímero como con el agua.

35 Para los implantes formados, la presencia del líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible puede servir para proporcionar las siguientes propiedades: plastificación, moldeabilidad, flexibilidad, mayor o menor homogeneidad, mayor o menor velocidad de liberación para el agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo, lixiviación, potenciación o retraso de la afluencia de fluido corporal en el implante, comodidad del paciente, compatibilidad del polímero termoplástico y el agente bioactivo, y similares. En general, la concentración de líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible en el implante formado puede variar del aproximadamente 0,001 % en peso a tanto como aproximadamente el 30 % en peso. En general, la concentración debe ser inferior a una cantidad que causaría la inversión del implante formado en una composición fluida. Además, el líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible preferentemente se puede seleccionar de manera que muestre menos que una capacidad sustancial para disolver el polímero termoplástico.

40 La flexibilidad del implante se puede mantener sustancialmente durante toda su vida si, en el implante, se mantienen aditivos, por ejemplo, el líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible. Dichos aditivos también pueden actuar como plastificante para el polímero termoplástico y, al menos en parte, pueden permanecer en el implante. Uno de dichos aditivos que tienen estas propiedades es un líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible de baja a nula hidrosolubilidad. Dicho líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible que proporciona estas propiedades flexibilidad y plastificantes se puede incluir en el sistema de administración como el único líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible o se puede incluir además de un líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible que sea de moderadamente a muy hidrosoluble.

50 Los líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles de baja o nula hidrosolubilidad, por ejemplo, aquellos que forman soluciones acuosas de no más del 5 % en peso en agua, pueden funcionar como un componente de flexibilidad, plastificante y, además, pueden actuar como componente de solvatación para las composiciones fluidas. Dichos líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles pueden actuar como plastificantes para el polímero termoplástico. Cuando el líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible tiene estas propiedades, forma parte de un subgrupo de líquidos oligoméricos denominado "plastificantes". El

plastificante influye en la flexibilidad y la moldeabilidad de la composición del implante de manera que su implantación se vuelve más cómoda para el paciente. Por otra parte, el plastificante tiene un efecto sobre la velocidad de liberación sostenida del agente bioactivo, de manera que la velocidad se puede aumentar o reducir de acuerdo con el carácter del plastificante incorporado en la composición del implante. En general, se cree que el líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible que actúa como plastificante facilita el movimiento molecular dentro de la matriz termoplástica sólida o de gel. La capacidad de plastificación permite a las moléculas del polímero de la matriz moverse entre sí, proporcionando flexibilidad y una fácil moldeabilidad. La capacidad de plastificación también permite el movimiento fácil del agente bioactivo, de modo que, en algunas ocasiones, la velocidad de liberación sostenida se ve afectada bien positiva o negativamente.

En general, en las composiciones fluidas, se puede usar un líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible de moderadamente a muy hidrosoluble, especialmente cuando la flexibilidad no debería ser un problema tras la formación del implante. El uso del líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible muy hidrosoluble debería proporcionar un implante que tuviera las características físicas de un implante fabricado mediante la inserción directa de la composición fluida. En el sistema de administración de liberación sostenida, también se puede usar un líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible de baja o nula hidrosolubilidad. Preferentemente, se usa un líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible de baja o nula hidrosolubilidad cuando se desee tener un implante que permanezca flexible, se vaya a extraer, vaya a tener una liberación prolongada y similares. Por ejemplo, la velocidad de liberación del agente biológicamente activo puede verse afectada, en determinadas circunstancias, por el uso de un líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible de baja o nula hidrosolubilidad. Por lo general, dichas circunstancias implican la retención del líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible dentro del producto de implante y su función como plastificante o modificador de la velocidad.

Además, se pueden usar mezclas de los anteriores líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles de alta y baja o nula solubilidad que proporcionan grados variables de solubilidad al material que forma la matriz para alterar la duración, la velocidad de liberación del agente bioactivo y otras características del implante.

Polímero termoplástico biodegradable

En una realización, se produce una composición fluida mediante la combinación de un sólido, polímero termoplástico biodegradable, agente bioactivo y un líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible. La composición fluida se puede administrar mediante una jeringa y la aguja a un paciente en necesidad de tratamiento. Se puede emplear cualquier polímero termoplástico biodegradable adecuado, siempre que el polímero termoplástico biodegradable sea al menos sustancialmente insoluble en el fluido corporal.

El polímero termoplástico, biodegradable, biocompatible se puede fabricar a partir de una variedad de monómeros que forman cadenas poliméricas o unidades monoméricas unidas por grupos conectores. El polímero termoplástico se compone de una cadena o estructura principal polimérica que contiene unidades monoméricas unidas por grupos conectores tales como grupos éster, amida, uretano, anhídrido, carbonato, urea, esteramida, acetal, cetil o ortocarbonato, así como cualquier otro grupo funcional orgánico que pueda ser hidrolizado por reacción enzimática o hidrolítica (es decir, que sea biodegradable por esta acción hidrolítica). Por lo general, el polímero termoplástico se forma mediante la reacción de monómeros de partida que contienen los grupos reactivos que deberían formar los grupos conectores de la estructura principal. Por ejemplo, los alcoholes y ácidos carboxílicos deberían formar grupos conectores de éster. Los isocianatos y las aminas o los alcoholes deberían formar respectivamente grupos conectores de urea o uretano.

Se puede usar cualquier monómero de partida alifático, aromático o arilalquilo que tenga los grupos funcionales especificados para fabricar los polímeros termoplásticos, siempre que los polímeros y sus productos de degradación sean biocompatibles. El monómero o monómeros usados en la formación del polímero termoplástico pueden ser de una identidad única o múltiple. El polímero termoplástico resultante debería ser un homopolímero formado a partir de un monómero, o un conjunto de monómeros, por ejemplo, cuando se usan un diol y diácido, o un copolímero, terpolímero o multipolímero formado a partir de dos o más, o tres o más, o más de tres monómeros o conjuntos de monómeros. Las especificaciones de biocompatibilidad de dichos monómeros de partida son conocidas en la técnica.

Los polímeros termoplásticos útiles son sustancialmente insolubles en medios acuosos y fluidos corporales, preferentemente completamente insolubles en dichos medios y fluidos. También son capaces de disolverse o dispersarse en líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles seleccionados que tengan una hidrosolubilidad que varíe de completamente hidrosolubles en todas las proporciones a no hidrosolubles. Los polímeros termoplásticos también son biocompatibles.

Cuando se usa en la composición fluida, el polímero termoplástico en combinación con el líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible proporciona una viscosidad de la composición fluida que varía de baja viscosidad, similar a la del agua, a una alta viscosidad, similar a la de una pasta, dependiendo del peso molecular y de la concentración del polímero termoplástico. Por lo general, la composición polimérica incluye del aproximadamente 10 % en peso al aproximadamente 95 % en peso, más preferentemente del aproximadamente

20 % en peso al aproximadamente 70 % en peso, y lo más preferentemente del aproximadamente 30 % en peso al aproximadamente 60 % en peso de un polímero termoplástico.

En algunas realizaciones, el polímero termoplástico biodegradable, biocompatible, puede ser un polímero lineal, puede ser un polímero ramificado o puede ser una combinación de los mismos. Cualquier opción está disponible. Para proporcionar un polímero termoplástico ramificado, alguna fracción de uno de los monómeros de partida puede ser al menos trifuncional y, preferentemente, multifuncional. Este carácter multifuncional proporciona al menos cierta ramificación de la cadena polimérica resultante. Por ejemplo, cuando el polímero seleccionado contiene grupos conectores éster a lo largo de su cadena polimérica principal, los monómeros de partida normalmente deberían ser ácidos hidroxicarboxílicos, dímeros cíclicos de ácidos hidroxicarboxílicos, trímeros cíclicos de ácidos hidroxicarboxílicos, dioles o ácidos dicarboxílicos. Por lo tanto, para proporcionar un polímero termoplástico ramificado, se incluye alguna fracción de un monómero de partida que sea al menos multifuncional, por ejemplo, un triol o un ácido tricarboxílico dentro de la combinación de monómeros que se esté polimerizando para formar el polímero termoplástico. Además, los polímeros pueden incluir más de una unidad multifuncional por molécula de polímero y, normalmente, muchas unidades multifuncionales, dependiendo de la estequiometría de la reacción de polimerización. Los polímeros también pueden incluir opcionalmente al menos una unidad multifuncional por molécula de polímero. El polímero denominado en estrella o ramificado se forma incorporando una unidad multifuncional en una molécula de polímero.

El poliéster termoplástico preferido se puede formar a partir de monómeros tales como ácidos hidroxicarboxílicos o dímeros de los mismos. Como alternativa, un poliéster termoplástico se puede formar a partir de un ácido dicarboxílico y un diol. Si se deseara un poliéster ramificado, se incluiría un monómero de ramificación, por ejemplo, un ácido dihidroxicarboxílico, con el primer tipo de monómero de partida, o se incluirían un triol y/o un ácido tricarboxílico con el segundo tipo de monómero de partida. Del mismo modo, un triol, tetra-ol, penta-ol o hexa-ol, por ejemplo, sorbitol o glucosa se pueden incluir con el primer tipo de monómero de partida si se deseara un poliéster ramificado o en estrella. El mismo razonamiento se aplicaría a las poliamidas. Se incluirían una triamina y/o un triácido con monómeros de partida de una diamina y ácido dicarboxílico. Un ácido aminodicarboxílico, ácido diaminocarboxílico o una triamina se incluiría con el segundo tipo de monómero, aminoácido, de partida. Se puede usar cualquier monómero de partida alifático, aromático o arilalquilo que tenga los grupos funcionales especificados para fabricar los polímeros termoplásticos ramificados, siempre que los polímeros y sus productos de degradación sean biocompatibles. Las especificaciones de biocompatibilidad de dichos monómeros de partida son conocidas en la técnica.

Los monómeros usados para fabricar los polímeros termoplásticos biocompatibles deberían producir polímeros o copolímeros que sean termoplásticos, biocompatibles y biodegradables. Los ejemplos de polímeros termoplásticos, biocompatibles y biodegradables adecuados para su uso como los polímeros ramificados termoplásticos biocompatibles incluyen poliésteres, poliláctidos, poliglicólidos, policaprolactonas, polianhídridos, poliamidas, poliuretanos, poliesteramidas, polidioxanonas, poliacetales, policetales, policarbonatos, poliortocarbonatos, poliortoésteres, polifosfoésteres, polifosfacenos, polihidroxibutiratos, polihidroxivaleratos, oxalatos de polialquileno, succinatos de polialquileno, poli(ácido málico), poli(aminoácidos) y copolímeros, terpolímeros, combinaciones o mezclas de los materiales anteriores. Los ejemplos adecuados de dichos polímeros termoplásticos, biocompatibles y biodegradables se desvelan, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. Nº 4.938.763, 5.278.201, 5.312.519, 5.702.716, 5.744.153, 5.990.194, 6.461, 631 y 6.565.874.

Las composiciones poliméricas también pueden incluir mezclas poliméricas de los polímeros con otros polímeros biocompatibles, siempre que no interfieran de manera no deseada con las características biodegradables de la composición. Las mezclas de los polímeros con dichos otros polímeros pueden ofrecer una flexibilidad aún mayor en el diseño del perfil de liberación exacto deseado para la administración dirigida de fármacos o la velocidad exacta de biodegradabilidad deseada para los implantes.

Los polímeros o copolímeros termoplásticos biocompatibles preferidos son aquellos que tienen un menor grado de cristalización y son más hidrófobos. Estos polímeros y copolímeros son más solubles en los líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles que los polímeros muy cristalinos, por ejemplo, el poliglicólido, que tiene un alto grado de puentes de hidrógeno. Los materiales preferidos con los parámetros de solubilidad deseados son los poliláctidos, las policaprolactonas y los copolímeros de los mismos con glicólido para proporcionar regiones más amorfas para mejorar la solubilidad. En general, el polímero termoplástico, biocompatible y biodegradable es sustancialmente soluble en el líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible, de manera que se pueden preparar soluciones, dispersiones o mezclas de hasta 50-60 % en peso de sólidos. Preferentemente, por lo general, los polímeros son completamente solubles en el líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible, de manera que se pueden preparar soluciones, dispersiones o mezclas de hasta 85-98 % en peso de sólidos. Los polímeros también son al menos sustancialmente no hidrosolubles, de manera que menos de 0,1 g de polímero por ml de agua se debería disolver o dispersar en agua. Preferentemente, por lo general, los polímeros son completamente insolubles en agua, de modo que menos de 0,001 g de polímero por ml de agua se debería disolver o dispersar en agua. A este nivel preferido, la composición fluida con un líquido oligomérico protegido terminalmente completamente biocompatible hidromiscible se debería transformar casi inmediatamente en el implante sólido.

Las composiciones poliméricas también pueden incluir un material copolimérico de baja descarga instantánea de PLG biocompatible y biodegradable adaptado a su uso en una formulación de liberación controlada, estando el material copolimérico de baja descarga instantánea caracterizado por un peso molecular medio en peso de aproximadamente 10 kDa a aproximadamente 50 kDa y una índice de polidispersidad de aproximadamente 1,4 a aproximadamente 2,0, y estando caracterizado además por tener separada del mismo una fracción de copolímero caracterizada por un peso molecular medio en peso de aproximadamente 4 kDa a aproximadamente 10 kDa y un índice de polidispersidad de aproximadamente 1,4 a aproximadamente 2,5 (de aquí en adelante "fracción de copolímero eliminada"). El material copolimérico de baja descarga instantánea de PLG se prepara a partir de un material copolimérico de PLG de partida sin una etapa de hidrólisis de un material copolimérico de PLG de peso molecular superior, disolviendo el material copolimérico de partida, que no es un producto de la hidrólisis de un material copolimérico de PLG de peso molecular superior, en un disolvente, a continuación, precipitando el material copolimérico de baja descarga instantánea con un no disolvente. Este procedimiento, cuando se aplica a un material de partida que nunca se ha sometido a hidrólisis, separa una cantidad de la fracción de copolímero eliminada eficaz para conferir propiedades deseables de liberación controlada, incluyendo una baja descarga instantánea inicial al copolímero. Estos materiales, también conocidos como PLGHP, se desvelan en la solicitud de patente de EE.UU. relacionada y asignada de manera común con N° de serie 60/901.435, presentada el 15 de febrero del 2007, titulada "LOW-BURST POLYMERS AND METHODS TO PRODUCE POLYMERS", que se incorpora en el presente documento por referencia.

Opcionalmente, el sistema de administración también puede contener una combinación de un material no polimérico y una cantidad de un polímero termoplástico. La combinación de material no polimérico y polímero termoplástico se puede ajustar y diseñar para proporcionar un sistema de administración de liberación sostenida de agente bioactivo más coherente.

Los materiales no poliméricos que pueden ser útiles incluyen aquellos que son biocompatibles, sustancialmente insolubles en agua y en fluidos corporales, y biodegradables y/o bioerosionables en el organismo de un animal. El material no polimérico es capaz de ser al menos parcialmente disuelto en un líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible. En las composiciones fluidas que contienen algún líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible u otro aditivo, los materiales no poliméricos también son capaces de coagularse o solidificarse para formar un implante sólido o de gel tras la disipación, dispersión o lixiviación del componente líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible de la composición fluida tras el contacto de la composición fluida con un fluido corporal. La matriz de todas las realizaciones del implante que incluye un material no polimérico debería tener una consistencia que varíe de gelatinosa a impresionable y moldeable, a un sólido duro y denso.

En general, los materiales no poliméricos que se pueden usar en el sistema de administración incluyen cualquiera que tenga las características anteriores. Los materiales no poliméricos útiles incluyen esteroides, por ejemplo, colesterol, estigmasterol, β -sistosterol y estradiol; colesteroles tales como colesterolestearato, mono-, di- y tricilglicéridos C_{18} - C_{36} tales como monooleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, monodocosanoato de glicerilo, monomiristato de glicerilo, monodienoato de glicerilo, dipalmitato de glicerilo, didocosanoato de glicerilo, dimiristato de glicerilo, tridocosanoato de glicerilo, trimiristato de glicerilo, tridecenoato de glicerilo, triestearato de glicerilo y mezclas de los mismos; ésteres de ácidos grasos de sacarosa tales como diestearato de sacarosa y palmitato de sacarosa; ésteres de ácidos grasos de sorbitán tales como monoestearato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán y triestearato de sorbitán; alcoholes grasos C_{16} - C_{18} tales como alcohol cetílico, alcohol miristílico, alcohol estearílico y alcohol cetosteárico; ésteres de alcoholes grasos y ácidos grasos tales como palmitato de cetilo y palmitato de cetearilo; anhídridos de ácidos grasos tales como anhídrido esteárico; fosfolípidos incluyendo fosfatidilcolina (lecitina), fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y lisoderivados de los mismos; esfingosina y derivados de la misma; esfingomielinas tales como estearil-, palmitoil- y tricosenil-esfingomielinas; ceramidas tales como estearil- y palmitoil-ceramidas; glucoesfingolípidos; lanolina y alcoholes lanolínicos; y combinaciones y mezclas de los mismos. Los materiales no poliméricos preferidos incluyen colesterol, monoestearato de glicerilo, triestearato de glicerilo, ácido esteárico, anhídrido esteárico, monooleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo y monoglicéridos acetilados.

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

Peso molecular del polímero termoplástico

El peso molecular de los polímeros puede afectar a la velocidad de liberación del agente bioactivo desde el implante. Por lo general, en estas condiciones, a mayor peso molecular del polímero, menor velocidad de liberación del agente bioactivo desde el sistema. Este fenómeno se puede usar ventajosamente en la formulación de sistemas para la liberación controlada de agentes bioactivos. Para la liberación relativamente rápida de un agente bioactivo, se pueden seleccionar polímeros de bajo peso molecular para proporcionar la velocidad de liberación deseada. Para la liberación de agente bioactivo durante un período relativamente prolongado de tiempo, se puede seleccionar un polímero de peso molecular superior. Por consiguiente, el sistema de administración de liberación sostenida de un agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo se puede producir con un intervalo de peso molecular del

polímero óptimo para la liberación de agente bioactivo durante un período de tiempo seleccionado.

El peso molecular de un polímero se puede variar mediante cualquiera de una variedad de procedimientos. La elección del procedimiento normalmente viene determinada por el procedimiento de formación del polímero. Por lo general, se puede usar la proporción del iniciador con respecto al monómero (es decir, dímero cíclico) para una polimerización por adición. Se puede usar la proporción del reactivo monofuncional con respecto a los monómeros para la polimerización por condensación. Como alternativa, si se usa un poliéster termoplástico que es degradable por hidrólisis, el peso molecular se puede variar mediante hidrólisis controlada, tal como en un autoclave de vapor. En general, el grado de polimerización se puede controlar, por ejemplo, variando el número y el tipo de grupos reactivos y los tiempos de reacción.

El control del peso molecular y/o la viscosidad inherente del polímero termoplástico son factores que intervienen en la formación y el rendimiento del implante. En general, los polímeros termoplásticos con mayor peso molecular y mayor viscosidad inherente deberían proporcionar un implante con una velocidad de degradación más lenta y, por lo tanto, una mayor duración.

Los polímeros termoplásticos adecuados pueden tener pesos moleculares medios que varían de aproximadamente 1 kDa a aproximadamente 100 kDa, preferentemente de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 45.000, o más preferentemente de aproximadamente 15.000 a aproximadamente 40.000.

El peso molecular también puede venir indicado por la viscosidad inherente (abreviada como "V.I.", cuyas unidades están en decilitros/gramo). En general, la viscosidad inherente del polímero termoplástico es una medida de su peso molecular y tiempo de degradación (por ejemplo, un polímero termoplástico con una viscosidad inherente alta tiene un peso molecular superior y un tiempo de degradación más largo). Preferentemente, el polímero termoplástico tiene un peso molecular, según lo mostrado por la viscosidad inherente, de aproximadamente 0,05 dl/g a aproximadamente 2,0 dl/g (medida en cloroformo), más preferentemente de aproximadamente 0,10 dl/g a aproximadamente 0,8 dl/g.

Características del poliéster preferido

El polímero termoplástico biodegradable preferido de las composiciones fluidas es un poliéster. En general, el poliéster puede estar compuesto de unidades de uno o más restos de ácido hidroxicarboxílico C_2 a C_{10} , en el que la distribución de las diferentes unidades puede ser aleatoria, de bloque, emparejada o secuencial. Como alternativa, el poliéster puede estar compuesto de unidades de uno o más dioles C_2 a C_{12} y uno o más ácidos dicarboxílicos C_3 a C_{12} . La distribución debería depender de los materiales de partida usados para sintetizar el poliéster y del procedimiento de síntesis. Un ejemplo de un poliéster compuesto de diferentes unidades emparejadas distribuidas en bloque o de forma secuencial es un poli(láctido-co-glicólido). Un ejemplo de un poliéster compuesto de diferentes unidades sin emparejamiento distribuidas de forma aleatoria es el poli(ácido láctico-co-ácido glicólico). Otros ejemplos de poliésteres termoplásticos biodegradables adecuados incluyen poliláctidos, poliglicólidos, policaprolactonas, copolímeros de los mismos, terpolímeros de los mismos y cualquier combinación de los mismos. Preferentemente, el poliéster termoplástico biodegradable adecuado es un poliláctido, un poliglicólido, un copolímero de los mismos, un terpolímero de los mismos o una combinación de los mismos.

Los grupos terminales del poli(DL-láctido-co-glicólido) pueden ser hidroxilo, carboxilo o un éster dependiendo del procedimiento de polimerización. La policondensación de ácido láctico o glicólico debería proporcionar un polímero con grupos hidroxilo y carboxilo terminales. La polimerización de apertura de anillo de los monómeros de láctido o glicólido cíclicos con agua, ácido láctico o ácido glicólico debería proporcionar polímeros con estos mismos grupos terminales. Sin embargo, la apertura de anillo de los monómeros cíclicos con un alcohol monofuncional, por ejemplo, metanol, etanol o 1-dodecanol debería proporcionar un polímero con un grupo hidroxilo y un grupo terminal de éster. La polimerización de apertura de anillo de los monómeros cíclicos con un poliol, por ejemplo, glucosa, 1,6-hexanodiol o polietilenglicol debería proporcionar un polímero con grupos terminales hidroxilo. Dicha polimerización de dímeros de ácidos hidroxicarboxílicos y un poliol es una extensión de la cadena polimérica. El poliol actúa como punto de condensación central con la cadena polimérica que crece desde los grupos hidroxilo incorporados como restos de éster del polímero. El poliol puede ser un diol, triol, tetraol, pentaol o hexaol de 2 a 30 carbonos de longitud. Los ejemplos incluyen sacáridos, sacáridos reducidos tales como sorbitol, dioles tales como hexano-1,6-diol, trioles tales como glicerol o ácidos grasos reducidos, y polioles similares. En general, los poliésteres copolimerizados con alcoholes o polioles deberían proporcionar implantes de mayor duración.

Por lo general, el tipo, el peso molecular y la cantidad de poliéster termoplástico biodegradable preferido presente en la composición fluida debería depender de las propiedades deseadas del implante de liberación sostenida controlada. Por ejemplo, el tipo, el peso molecular y la cantidad de poliéster termoplástico biodegradable puede influir en la duración de tiempo en el que el agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo se libera desde el implante de liberación sostenida controlada. En concreto, en una realización, la composición se puede usar para formular un sistema de administración de liberación sostenida de agente bioactivo de un mes. En dicha realización, el poliéster termoplástico biodegradable puede ser un poli(DL-láctido-co-glicólido) 50/50, 55/45, 75/25, 85/15, 90/10 o 95/5 que tiene un grupo terminal carboxi, preferentemente un poli(DL-láctido-co-glicólido) 50/50 que tiene un grupo terminal carboxi; puede estar presente del aproximadamente 20 % en peso al aproximadamente 70 %

en peso de la composición; y puede tener un peso molecular medio de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 45.000 o de aproximadamente 15.000 a aproximadamente 40.000.

- 5 En otra realización, la composición fluida se puede formular para proporcionar un sistema de administración de liberación sostenida de agente bioactivo de tres meses. En dicha realización, el poliéster termoplástico biodegradable puede ser un poli(DL-láctido-co-glicólido) 50/50, 55/45, 75/25, 85/15, 90/10 o 95/5 sin un grupo terminal carboxi; preferentemente un poli(DL-láctido-co-glicólido) 75/25 sin un grupo terminal carboxi; puede estar presente del aproximadamente 20 % en peso al aproximadamente 70 % en peso de la composición; y puede tener un peso molecular medio de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 45.000 o de aproximadamente 15.000 a aproximadamente 40.000; o puede ser un poli(DL-láctido-co-glicólido) 85/15 que contenga un extensor de cadena de 1,6-hexanodiol, en un porcentaje en peso del aproximadamente 20 % en peso al aproximadamente 70 % en peso de la composición fluida y a un peso molecular medio de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 45.000 o de aproximadamente 15.000 a aproximadamente 40.000. Cualquier poliéster que tenga un grupo carboxilo terminal se puede extender opcionalmente con un resto diol C₂ a C₁₂.

Líquidos orgánicos

- 15 Algunas realizaciones también pueden contener líquidos orgánicos además de los líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles. Los líquidos orgánicos adecuados usados además de los líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles incluyen, por ejemplo, compuestos alifáticos, de arilo y arilalquilo; compuestos orgánicos lineales, cíclicos y ramificados que son líquidos o al menos fluidos a temperatura ambiente y fisiológica, y contienen grupos funcionales tales como alcoholes, alcoholes alcoxilados, cetonas, éteres, éteres poliméricos, amidas, ésteres, carbonatos, sulfóxidos, sulfonas, cualquier otro grupo funcional que sea compatible con tejido vivo y cualquier combinación de los mismos. El líquido orgánico usado además de los líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles es preferentemente un disolvente aprótico polar o un disolvente orgánico prótico polar. Preferentemente, el líquido orgánico tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 1.000.
- 25 Los líquidos orgánicos preferidos que se usan además de los líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles incluyen, por ejemplo, *N*-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona; alcoholes, dioles, trioles y tetraoles C₁ a C₁₅ tales como etanol, glicerina, propilenglicol y butanol; alquilcetonas C₃ a C₁₅ tales como acetona, dietilcetona y metiletilcetona; ésteres C₃ a C₁₅ y alquilésteres de ácidos mono-, di- y tricarbónicos tales como acetato de 2-etoxietilo, acetato de etilo, acetato de metilo, lactato de etilo, butirato de etilo, malonato de dietilo, glutonato de dietilo, citrato de tributilo, succinato de dietilo, tributirina, miristato de isopropilo, adipato de dimetilo, succinato de dimetilo, oxalato de dimetilo, citrato de dimetilo, citrato de trietilo, citrato de acetiltributilo y triacetato de glicerilo; amidas C₁ a C₁₅ tales como dimetilformamida, dimetilacetamida y caprolactama; éteres C₃ a C₂₀ tales como tetrahidrofurano o solcetal; tweens, triacetina, decilmetilsulfóxido, dimetilsulfóxido, ácido oleico, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona, *N*-metil-2-pirrolidona, ésteres de ácido carbónico y alcoholes de alquilo tales como carbonato de propileno, carbonato de etileno y carbonato de dimetilo; alquilcetonas tales como acetona y metiletilcetona; alcoholes tales como solcetal, glicerol formal y glicofuro; dialquilamidas tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y dimetilsulfona; lactonas tales como ϵ -caprolactona y butirolactona; alquilamidas cíclicas tales como caprolactama; triacetina y diacetina; amidas aromáticas tales como *N,N*-dimetil-*m*-toluamida, y mezclas y combinaciones de las mismas. Los líquidos orgánicos preferidos que se usan además de los líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles incluyen, por ejemplo, *N*-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, dimetilsulfóxido, lactato de etilo, carbonato de propileno, solcetal, triacetina, glicerol formal, isopropilidenglicol y glicofurol.

- Otros líquidos orgánicos preferidos que se usan además de los líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, dipropilenglicol, tributirina, oleato de etilo, glicerina, glicofural, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, ácido oleico, polietilenglicol, carbonato de propileno y citrato de trietilo. Los líquidos orgánicos más preferidos que se usan además de los líquidos oligoméricos protegidos terminalmente biocompatibles son *N*-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, dimetilsulfóxido, triacetina y carbonato de propileno debido a su capacidad de solvatación y a su compatibilidad.

Agente bioactivo

- 50 Las composiciones fluidas pueden contener uno o más agentes bioactivos. El/los agente/s bioactivo/s puede/n ser cualquier molécula farmacéutica pequeña o compuesto biológico que genere un efecto farmacológico, biológico y/o fisiológico cuando se administre a un mamífero tal como un ser humano. El efecto puede ser intrínseco, en tanto en cuanto aminore, prevenga, minimice o trate de otra manera una afección orgánica del mamífero, o el efecto puede ser extrínseco en tanto en cuanto aminore, prevenga, minimice o trate de otra manera una afección del mamífero provocada por un agente exógeno.

Los agentes bioactivos adecuados pueden incluir, por ejemplo, agentes anabólicos, antiácidos, agentes antiasmáticos, agentes antiolesterolémicos e hipolipemiantes, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidiarreicos, antieméticos, agentes antiinfecciosos, agentes antibacterianos, agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, agentes antimaniacos, agentes antimetabolitos, antináuseas, agentes antineoplásicos, agentes antiobesidad,

agentes antipiréticos, agentes analgésicos, agentes antiespasmódicos, agentes antitrombóticos, agentes antitusivos, agentes antiuricémicos, agentes antianginosos, antihistamínicos, supresores del apetito, productos biológicos, dilatadores cerebrales, dilatadores coronarios, broncodilatadores, agentes citotóxicos, descongestionantes, diuréticos, agentes de diagnóstico, agentes eritropoyéticos, expectorantes, sedantes gastrointestinales, agentes hiperglucémicos, hipnóticos, agentes hipoglucémicos, agentes inmunomoduladores, resinas de intercambio iónico, laxantes, suplementos minerales, agentes mucolíticos, fármacos neuromusculares, vasodilatadores periféricos, psicotrópicos, sedantes, estimulantes, agentes tiroideos y antitiroideos, agentes de crecimiento tisular, relajantes uterinos, vitaminas, materiales antigénicos o una combinación de los mismos.

Los agentes bioactivos adecuados pueden incluir, por ejemplo, inhibidores de andrógenos, polisacáridos, factores de crecimiento, hormonas, factores antiangiogénesis, dextrometorfano, bromhidrato de dextrometorfano, noscapina, citrato de carbetapentano, clorhidrato de clofedianol, maleato de clorfeniramina, tartrato de fenindamina, maleato de pirilamina, succinato de doxilamina, citrato de feniltoloxamina, clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato de fenilpropranolamina, clorhidrato de pseudoefedrina, efedrina, fosfato de codeína, morfina de sulfato de codeína, suplementos minerales, colestiramina, *N*-acetilprocainamida, acetaminofeno, aspirina, ibuprofeno, clorhidrato de fenilpropranolamina, cafeína, guaifenesina, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, péptidos, polipéptidos, proteínas, aminoácidos, interferones, citoquinas, vacunas, o una combinación de los mismos.

Los agentes bioactivos adecuados pueden incluir, por ejemplo, fármacos peptídicos, fármacos proteicos, materiales desensibilizantes, antígenos, agentes antiinfecciosos, antibióticos, agentes antimicrobianos, sustancias antivirales, antibacterianas, antiparasitarias y antifúngicas, y combinación de las mismas, antialérgicos, esteroides androgénicos, descongestionantes, hipnóticos, agentes antiinflamatorios esteroideos, anticolinérgicos, simpaticomiméticos, sedantes, mióticos, energizantes psíquicos, tranquilizantes, vacunas, estrógenos, progestágenos, agentes humorales, prostaglandinas, analgésicos, antiespasmódicos, antipalúdicos, antihistamínicos, agentes cardioactivos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes antiparkinsonianos, agentes antihipertensivos, agentes bloqueadores β -adrenérgicos, agentes nutricionales, los alcaloides de benzofenantridina, o una combinación de los mismos. El agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo, pueden ser además una sustancia capaz de actuar como, por ejemplo, un estimulante, sedante, hipnótico, analgésico, anticonvulsivo, y similares.

Los agentes bioactivos adecuados pueden incluir, por ejemplo, 16- α -fluoroestradiol, 16- α -gíttoxina, 16-epiestriol, 17- α -dihidroequilenina, 17- α -estradiol, 17- β -estradiol, 17-hidroxiprogesteroona, 1- α -hidroxivitamina D₂, 1-dodecpirrolidinona, 20-epi-1,25-dihidroxivitamina D₃, 22-oxacalcitriol, 2CW, 2'-nor-GMPc, 3-isobutil-GABA, 5-etiniluracilo, 6-FUDCA, 7-metoxitacrina, abamectina, abanoquilo, abecarnil, abiraterona, ablukast, ablukast sódico, acadesina, acamprosato, acarbose, acebutolol, clorhidrato de acecainida, aceclidina, aceclofenae, acedapsona, aceglutamida aluminio, acemanano, acetaminofén acetazolamida, acetoexamida, ácido acetohidroxámico, acetomepregenol, maleato de acetofenazina, acetosulfona sódica, cloruro de acetilcolina, acetilcisteína, acetil-L-carnitina, acetilmetadol, acifran, acipimox, acitemato, acitretina, acivicina, aclarrubicina, aclatonio, clorhidrato de acodazol, aconiazida, acrisorcina, acrivastina, acronina, actisomida, actodigina, aciclovir, acilfulveno, adafenoxato, adapaleno, adapaleno, adatanserina, clorhidrato de adatanserina, adecipenol, adecipenol, adefovir, adelmidrol, ademetonina, adenosina, adinazolam, clorhidrato de adifeinina, adiposina, adozelesina, adrafinil, adrenalona, airbutamina, alacepril, alamecin, alanina, alaproclato, alaptide, albendazol, albolabrin, albuterol, albutoína, alclofenae, dipropionato de alclometasona, alcloxa, aldecalcina, aldesleukina, aldioxo, alendronato sódico, ácido alendrónico, alentemol, bromhidrato de alentemol, clorhidrato de aletamina, cloruro de aleuronio, alexidina, alfalcidol, clorhidrato de alfentanilo, alifuzosina, acetónido de algestona, alglucerasa, alifurano, alinastina, alipamide, alantoína, alobarbital, alopurinol, antagonistas de ALL-TK, alonimid, alosetrón, clorhidrato de alosetrón, alovudina, alpertina, α -amilasa, α -idosona, alpidem, alprazolam, clorhidrato de alprenolol, clorhidrato de alprenoxima, alprostadil, alrestatina sódica, tartrato de altanserina, alteplasa, altiazida, altretamina, altromicina B, citrato de alverinc, Alvircept Sudotox, acetato de amadinona, clorhidrato de amantadina, ambamustina, Ambomicina, ambruticina, ambufilina, ambusida, amcinafal, amcinonida, amdinocilina, amdinocilina Pivoxil, clorhidrato de amedalina, amelometasona, ameltolida, amesergide, acetato de ametantrona, metilsulfato de amezinio, amfebutamona, amfenac sódico, amflutizol, ampicilina, mesilato de amidefrina, amidox, amifloxacina, amifostina, amikacina, clorhidrato de amilorida, clorhidrato de aminacrina, aminobenzoato potásico, aminobenzoato sódico, ácido aminocaproico, aminoglutetimida, aminohipurato sódico, ácido aminolevulínico, aminofilina, A minorex, aminosalicilato sódico, ácido aminosalicílico, amidarona, clorhidrato de amiprilosa, clorhidrato de amiquinsina, amisulprida, amitraz, clorhidrato de amitriptilina, amlexanox, amlodipino, amobarbital sódico, amodiaquina, clorhidrato de amodiaquina, amorolfina, amoxapina, amoxicilina, amfecloral, sulfato de anfetamina, anfomicina, anfotericina B, ampicilina, ampiroxam, sulfato de ampizina, amquinato, Amrinona, amrinona, amrubicina, amsacrina, amilina, amitiamicina, acetato de anagrestona, anagrelida, anakinra, ananaina, anaritida, acetato de anaritida, anastrozol, anazoleno sódico, ancrod, andrografolida, androstenediona, inhibidores de la angiogénesis, amida de angiotensina, anidoxima, anileridina, clorhidrato de anilopam, aniracetam, aniroloc, metilbromuro de anisotropina, anistrepase, anitrazafén, anordrina, antagonista D, antagonista G, antarelix, fosfato de antazolina, Antelmicina, antralina, antramcina, antiandrógeno, acedapsona, felbamato, antiestrógeno, antineoplaston, antipirina, oligonucleótidos antisentido, apadolina, apafant, apalcilina sódica, apaxifilina, apazona, glicinato de afidicolina, apixifilina, clorhidrato de apomorfina, apraclonidina, clorhidrato de apraclonidina, apramicina, aprindina, clorhidrato de aprindina, aprosulato sódico, aprotinina, maleato de aptazapina, aptiganel, ácido apurínico, ácido apurínico,

aranidipina, arantona, arbaprostil, arbekicina, arbidol, clorhidrato de arbutamina, arclofenina, ardeparina sódica, argatrobán, arginina, tanato de argipresina, arildona, aripiprazol, arotinolol, arpinocid, artefeno, fumarato de artilida, asimadolina, aspalatona, asparaginasas, ácido aspártico, aspartocina, asperfurán, aspirina, aspoxicilina, asprelina, astemizol, sulfato de astromicina, asulacrina, atamestano, atenolol, atevirdina, atipamezol, maleato de atiprosina, atolide, atorvastatina cálcica, atosibán, atovaquone, atpenina B, besilato de atracurio, atrimustina, atrinositol, atropina, auranofina, aureobasidina A, aurotioglucosa, avilamicina, avoparcina, avirdina, áxid, axinastatina 1, axinastatina 2, axinastatina 3, azabón, azacitidinina, clorhidrato de azaclorzina, azaconazol, azadiractina, diclorhidrato de azalanstat, fumarato de azaloxán, maleato de azanator, azanidazol, azaperona, azaribina, azaserina, azasetrón, maleato de azatadina, azatioprina, azatioprina sódica, azatoxina, azatirosina, ácido azelaico, azelastina, azelnidipina, azepindol, azetepa, azimilida, azitromicina, azlocilina, azolimina, azosemida, azotomicina, aztreonam, azumoleno sódico, clorhidrato de bacampicilina, bacatina III, bacitracina, baclofeno, bacoside A, bacoside B, bactobolamina, balanol, balazipona, balimicina, balofloxacina, balsalazida, bambemicinas, bambuterol, sulfato de bametán, clorhidrato de bamifilina, bamidazol, baohuosida 1, barmastina, barnidipino, basifungina, clorhidrato de batanoprida, batebulast, maleato de batelapina, batimastat, beauvericina, clorhidrato de becantona, becaplermin, beclonazol, dipropionato de beclometasona, befloraxona, beinserazida, belfosdil, belladona, beloxamida, bemesetrón, bemitradina, bemoradán, clorhidrato de benaprizina, clorhidrato de benazepril, benazeprilato, mesilato de bendacalol, bendazac, bendroflumetiazida, benflumetol, benidipina, benorterona, benoxapofeno, benoxapofeno, clorhidrato de benoxinato, benperidol, bentazepam, bentirromida, benurestat, benzbromarona, cloruro de bencetonio, cloruro de benzetimida, bromuro de benzilonio, clorhidrato de benzindopirina, benzisoxazol, benzocaína, benzoclorinas, clorhidrato de benzoctamina, benzodepa, benzoidazoxán, benzonatato, peróxido de benzoilo, benzoilpas cálcico, benzoilestaurosporina, benzquinamida, benzotiazida, benzotropina, mesilato de benzotropina, clorhidrato de bencidamina, bencilpenicililoil polilisina, bepridil, clorhidrato de bepridil, beractant, beraprost, berefrina, berlafenona, bertosamil, beritromicina, besipirdina, β -aletina, betaclamicina B, betametasona, betamipron, betaxolol, clorhidrato de betaxolol, cloruro de betanecol, sulfato de betanidina, ácido betulínico, bevantolol, clorhidrato de bevantolol, bezafibrato, inhibidor de bFGF, clorhidrato de bialamicol, biapenem, bicalutamida, clorhidrato de bicifadina, clorhidrato de biclodil, bidisomida, bifemelano, bifonazol, bimakalim, bimitil, bindarit, biniramicina, binospirona, bioxalomicina α_2 , clorhidrato de bipenamol, biperideno, clorhidrato de bifenamina, biriperona, bisantreno, bisaramil, bisaziridinilespermina, bis-bencimidazol A, bis-bencimidazol B, bisnafida, lactato de bisobrina, bisoprolol, bispiritiona Magsulfex, bistramida D, bistramida K, bistrateno A, bitionolato sódico, mesilato de bitolterol, bivalirudina, bizelesina, sulfato de bleomicina, dipropionato de bolandiol, bolasterona, undecilenato de boldenona, boldina, bolenol, bolmantalato, bopindolol, bosentano, boxidina, brefeldina, breflato, brequinar sódico, bretazenil, tosilato de bretilio, clorhidrato de brifentanil, brimonidina, brinolasa, brocresina, brocricin, brofoxina, maleato de bromadolina, bromazepam, bromclorenona, bromelinas, bromfenaco, brominidiona, bromocriptina, clorhidrato de bromodifenhidramina, bromoxamida, bromperidol, decanoato de bromperidol, maleato de bromfeniramina broperamol, bropirimina, brotizolam, maleato de bucaína, bucinolol, clorhidrato de buclizina, bucomarona, budesonida, budipina, budotitano, buformina, bumetamida, bunaprolast, bunazosina, clorhidrato de bunolol, bupicomicina, clorhidrato de bupivacaína, clorhidrato de buprenorfina, clorhidrato de bupropión, buramato, acetato de buserelina, clorhidrato de buspirona, busulfán, butabarbital, butacetina, clorhidrato de butaclamol, butalbital, butambeno, citrato de butamirato, butaperazina, butaprost, butedronato tetrasódico, butenafina, buterizina, sulfoximina de butionina, butikacina, butilfenina, sulfato de butirosina, butixirato, propionato de butixocort, nitrato de butoconazol, butonato, butopamina, clorhidrato de butoprozina, butorfanol, clorhidrato de butoxamina, clorhidrato de butriptilina, cactinomicina, cadexómero de yodo, cafeína, calanolida A, calcifediol, calcipotrieno, calcipotriol, calcitonina, calcitriol, undecilenato cálcico, calfofina C, calusterona, cambendazol, camonagrel, derivados de camptotecina, canaripox IL-2, candesartán, candicidina, candoxatril, candoxatrilat, canigilbosa, canrenoato de potasio, canrenona, capecitabina, capobenato de sodio, ácido capobénico, sulfato de capreomicina, capromab, capsicina, captopril, capurida, caracemida, carbacol, carbadox, carbamazepina, peróxido de carbamida, laurilsulfato de carbantel, carbaspirina de calcio, carbazerán, carbazomicina C, carbenicilina de potasio, carbenoxolona sódica, carbetímero, carbetocina, carbidopa, carbidopa-levodopa, maleato de carbinoxamina clorhidrato de carbifeno, carbocloral, carbocisteína, carbol-fucsina, carboplatino, carboprost, carbovir, carboxamida-amino-triazol, carboxiamidotriazol, β -1,3-glucano carboximetilado, clorhidrato de carbuterol, CaRest M3, citrato de carfentanilo, carisoprodol, carmantadina, carmustina, CARN 700, amidazol, caroxazona, carperitida, maleato de carfenazina, carprofeno, succinato de carsatrina, cartazolato, carteolol, clorhidrato de carteolol, inhibidor derivado de cartilago, clorhidrato de carubicina, carumonam sódico, carvedilol, carvotrolina, clorhidrato de carvotrolina, carzelesina, inhibidores de la caseína quinasa (ICOS), castanoespermina, caurumonam, cebaracetam, cecropina B, cedefingol, cefaclor, cefadroxilo, cefamandol, cefaparol, cefatrizina, cefazaflur sódico, cefazolina, cefbuperazona, cefcapeno pivoxilo, pentexil-tosilato de cefdaloxima, cefdinir, cefditoreno pivoxilo, cefepima, cefetamet, cefetecol, cefixima, cefluprenam, clorhidrato de cefinenoxima, cefinetazol, cefminlox, cefodizima, cefonicida sódica, cefoperazona sódica, ceforamida, cefoselis, cefotaxima sódica, cefotetán, cefotiamo, cefoxitina, cefozopran, cefpimizol, cefpiramida, cefpiroma, cefpodoxima proxetil, cefprozil, cefroxadina, cefsulodina, ceftazidima, cefteteram, ceftibuteno, ceftizoxima sódica, ceftriaxona, cefuroxima, celastrol, celikalim, celiprolol, cepacidiina A, cefacetil sódico, cefalexina, cefaloglicina, cefaloridina, cefalotina sódica, cefapirina sódica, cefradina, cericlamina, cerivastatina, ceronapril, certoparina sódica, ceruletida, cetabeno sódico, cloruro de cetalconio, clorhidrato de cetamolol, cetiedilo, cetirizina, cetofenicol, clorhidrato de cetraxato, cetrorelix, cloruro de cetilpiridinio, quenodiol, clorhidrato de clofedianol, betaína de cloral, cloramucilo, cloranfenicol, clordantoína, clordiazepóxido, gluconato de clorhexidina, clorinas, acetato de clormadinona, cloroorienticina A, clorhidrato de cloroprocaina, cloropropamida, cloroquina, sulfonamida de cloroquinolaxina, clorotiazida, clortrianiseno, cloroxina, cloroxilenol, carbamato de clorfenesina, maleato de

clorfeniramina, clorpromazina, clorpropamida, clorprotixeno, bisulfato de clortetraciclina, clortalidona, clorzoxazona, resina de colestiramina, clorhidrato de cromonar, cibenzolina, cicaprost, clorhidrato de ciclafrina, ciclazindol, ciclesonida, cicletanina, ciclopirox, cicloprofeno, cicloprolol, cidofovir, clorhidrato de cidoxepina, cifenlina, ciglitazona, clorhidrato de ciladopa, cilansetrón, cilastatina sódica, cilazapril, cilnidipino, mesilato de cilobamina, cilobradina, cilofungina, cilostazol, cimaterol, cimetidina, bromuro de cimetropio, cinalukast, clorhidrato de cinanserina, maleato de cinepazet, cinflumida, cingestol, cinitaprida, cinamedrina, cinarizina, cinolazepam, cinoxacina, cinpereno, cinromida, cintazona, cintriamida cioteronel, cipamfilina, succinato de ciprefadol, ciprocinonida, ciprofibrato, ciprofloxacina, ciprosteno, ciramadol, cirolemicina, cisaprida, besilato de cisatracurio, cisconazol, cisplatino, cisporfirina, cistinexina, citalopram, citenamida, citicolina, citreamicina α , cladribina, clorhidrato de clamoxiquina, claritromicina, clausenamida, clavulanato de potasio, clazolam, clazolimina, cleboprida, clemastina, maleato de clentiazem, bromuro de clidinio, clinafloxacin, clindamicina, clioquinol, clioxamida, cliprofeno, clobazam, propionato de clobetasol, butirato de clobetasona, acetato de clocortolona, clodanolen, clorhidrato de clodazona, ácido clodrónico, clofazimina, clofibrato, fosfato de clofilio, acetato de clogestona, fosfato de clomacrano, acetato de clomegestona, clometerona, clometiazol, análogos del clomifeno, clominorex, clomifeno, clorhidrato de clomipramina, clonazepam, clonidina, clonitrato, clonixeril, clonixina, clopamida, clonitoxol, clorhidrato de cloperidona, clopidogrel, clopimizida mesilato de clopipazán, clopirac, cloprednol, cloprostenol sódico, clorazepato dipotásico, cloretato, clorexolona, clorhidrato de cloroperona, clorhidrato de clorprenalina, clorsulón, clorhidrato de clortermina, closantel, acetato de closiramina, clotiapina, maleato de clotixamida, propionato de cloticasona, clotrimazol, cloxacilina benzatínica, cloxiquina, clozapina, cocaína, coccidioidina, codeína, codoxima, colcicina, colestimida, clorhidrato de colestipol, colestolona, colforsina, palmitato de colfoscerilo, colistimetato de sodio, sulfato de colistina, colismicina A, colismicina B, mesilato de colterol, combretastatina A4, análogo combretastatina, complestatina, conagenina, clorhidrato de conorfona, contignasterol, contortostatina, acetato de cormetasona, triflutato ovino de corticorelina, corticotropina, acetato de cortisona, cortivazol, cortodoxona, cosalano, costatolida cosintropina, cotinina, coumadina, coumermicina, crambescidina 816, crilvastatina, crisnatol, cromitrilo sódico, cromoglicato sódico, crotamitón, criptoficina 8, cucumariosid, cuprimixina, curacina A, sulfato de curdlano, curiosina, ciclacilina, ciclazocina, ciclazosina, HPMPc cíclica, ciclindol, maleato de cicliramina, ciclizina, ciclobendazol, ciclobenzaprina, ciclobut A, ciclobut G, ciclocaprón, pamoato de cicloguanil, cicloheximida, ciclopentantraquinonas, ciclopentiazida, clorhidrato de ciclopentolato, clorhidrato de ciclofenazina, ciclofosfamida, cicloplatam, ciclopropano, cicloserina, ciclosina, ciclosporina, ciclotialidina, ciclotiazida, ciclotiazomicina, ciheptamida cipemicina, clorhidrato de ciperamina, ciprazepam, clorhidrato de ciproheptadina, clorhidrato de ciprolidol, ciproterona, ciproximida, cisteamina, clorhidrato de cisteína, cistina, citarabina, clorhidrato de citarabina, ocfosfato de citarabina, citocalasina B, factor citolítico, citostatina, dacarbazina, dacliximab, dactimicina, dactinomicina, daidzeína, tosílato de daledalina, dalfopristina, dalteparina sódica, daltrobán, dalvastatina, danaparoida, danazol, dantroleno, daflnodorina A, dapiprazol, dapitant, clorhidrato de dapoxetina, dapsona, daptomicina, darglitazona sódica, darifenacina, darlucina A, darodipina, darsidomina, clorhidrato de daunorrubicina, maleato de dazadol, clorhidrato de dazepinil, dazmegrel, fumarato de dazoprida, clorhidrato de dazoxibeno, sulfato de debrisoquín, decitabina, deferiprona, deflazacort, ácido deshidrocólico, deshidrodidemnina B, deshidroepiandrosterona, delapril, clorhidrato de delapril, mesilato de delavirdina, delequamina, delfaprazina, acetato de delmadinona, delmopinol, delfinidina, bromuro de demecario, demeclociclina, demeciclina, demoxepam, denofungina, desoxipiridinolina, depakote, deprodona, deprostil, depsiomicina, deramciclano, sulfato de dermatán, desciclovir, acetónido de descinolona, desflurano, clorhidrato de desipramina, desirudina, deslanosida, desloreline, desmopresina, desogestrel, desonida, desoximetasona, desoxoamiodarona, acetato de desoxicorticosterona, bitartrato de detajmio, clorhidrato de deterenol, acetato de detirelix, devazepina, dexametasona, dexamisid, maleato de dexbromfeniramina, maleato de dexclorfeniramina, clorhidrato de dexclamol, dextimida, clorhidrato de dexfenfluramina, dexifosfamida, deximafeno, dexivacaína, dexketoprofeno, dexloxiglumida, dexmedetomidina, dexormaplatina, clorhidrato de dexoxadol, dexpantenol, dexpedemolac, clorhidrato de dexpropranolol, dexrazoxano, dexsotalol, dextrina-2-sulfato, dextroanfetamina, dextrometorfano, clorhidrato de dextrofrano, dextrotiroxina sódica, dexverapamil, dezaguanina, dezinamida, dezocina, clorhidrato de diacetolol, ciclamato de diamocaína, diapamida, meglumina de diatrizoato, ácido diatrizoico, diaveridina, diazepam, diacicona, diazóxido, clorhidrato de dibencepina, dibenzotiofeno, dibucaína, diclorovós, dicloralfenazona diclorfenamida, dicrenona, diclofenaco sódico, dicloxacilina, dicranina, dicumarol, clorhidrato de diciclomina, didanosina, didemnina B, didox, dienestrol, dienogest, citrato de dietilcarbamazina, dietilhomospermina, dietilnorspermina, clorhidrato de dietilpropiona, dietilestilbestrol, clorhidrato de difenoximida, difenoxina, diacetato de diflorasona, clorhidrato de difloxacin, clorhidrato de difluanina, diflucortolona, diflumidona sódica, diflunisal, difluprednato, diftalona, digitalis, digitoxina, digoxina, clorhidrato de dihexiverina, dihidrexidina, dihidro-5-azacitidina, bitartrato de dihidrocodeína, mesilato de dihidroergotamina, dihidroestosterona, sulfato de dihidroestreptomycin, dihidrotacisterol, dihidrotaxol, 9-, dilantina, clorhidrato de dilevalol, clorhidrato de diltiazem, dimefadane, clorhidrato de dimeflina, dimenhidrinato, dimercaprol, dimetadiona, maleato de dimetindeno, dimetisterona, dimetilprostaglandina A1, dimetilsulfóxido, dimethylhomospermina, dimiracetam, clorhidrato de dimoxamina, dinoprost, dinoprostona, clorhidrato de dioxadol, dioxamicina, citrato de difenhidramina, difenidol, clorhidrato de difenoxilato, difenilespiromustina, clorhidrato de dipivefina, dipivefrina, dipliencioprona, diprafenona, dipropilnorspermina, dipiridamol, dipiritiona, dipirona, diritromicina, discodermolida, disobutamida disofenina, disopiramida, disoxaril, disulfiram, ditekiren, divalproex sódico, maleato de dizocilpina, dobutamina, docarpamina, docebenona, docetaxel, doconazol, docosanol, dofetilida, dolasetrón, ebastina, ebitarida, ebrotidina, ebselén, ecabapida, ecabet, ecadotril, ecdisterona, ecicetina, equistatina, yoduro de ecotiopato, maleato de eclanamina, eclazolast, ecomustina, econazol, ecteinascidina 722, edaravona, edatrexato, edelfosina, acetato de edifolone, edobacomb, edoxudina, edrecolomab, cloruro de edrofonio, acetato de edroxiprogesterona, efegatrán, eflornitina,

efonidipina, equalcen, elantrina, eleatonina, elemene, eletriptán, elgodipina, eliprodil, elsamitrucina, eltenae, elucaína, emalcalim, emedastina, clorhidrato de emetina, emiglitato, tosilato de emilio, emitefur, emoctakina, clorhidrato de enadolina, enalapril, enalaprilato, enalkiren, enazadrem, enciprato, mesilato de endralazina, endrisona, enflurano, englitazona, enilconazol, enisoprost, enlimomab, enloplatino, enofelast, enolicam sódico, Enoxacina, enoxacina, enoxaparina sódica, Enoxaparina sódica, enoximona, fosfato de enpirolina, enproflina, enpromato, entacapona, enterostatina, enviradeno, enviroxima, efedrina, epicilina, epimestrol, epinefrina, borato de epinefrilo, epipropidina, epirizol, epirubicina, clorhidrato de epitetraciclina, epitiazida, epoetina α , epoetina β , epoprostenol, epoprostenol sódico, epoximexrenona, epristerida, eprosartán, eptastigmina, equilenina, equilina, erbulozol, erdosteína, mesilatos de ergoloid, maleato de ergonovina, tartrato de ergotamina, ersentilida ersofermina, eritritol, tetranitrato de eritritilo, eritromicina, clorhidrato de esmolol, clorhidrato de esorubicina, clorhidrato de esproquina, estazolam, estradiol, estramustina, análogo de estramustina, bromhidrato de estrazínol, estriol, estrofurato, agonistas de estrógenos, antagonistas de estrógenos, estrógenos conjugados, estrógenos ésterificados, estrona, estropipato, esuprona, clorhidrato de etafedrina, etanidazol, etanterol, etaroteno, clorhidrato de etazolato, eterobarbo, ethacizina, etacrinato de sodio, ácido etacrínico, clorhidrato de etambutol, ethamivan, oleato de etanolamina, etelorvinol, éter, etinilestradiol, aceite etiodizado, etionamida, nitrato de etonam, clorhidrato de etopropazina, etosuximida, etotoina, clorhidrato de etoxazeno, etibenzotropina, cloruro de etilo, dibunato de etilo, etilestrenol, etindiol, etinerona, diacetato de etinodiol, etibendazol, etidocaina, etidronato disódico, ácido etidrónico, etifenina, clorhidrato de etintidina, etizolam, etodolaco, etofenamato, clorhidrato de etoformina, etomidato, etonogestrel, clorhidrato de etoperidona, etopósido, etoprina, clorhidrato de etoxadrol, etozolina, etrabamina, etretinato, acetato de etriptamina, clorhidrato de eucatropina, eugenol, clorhidrato de euprocina, eveminomicina, exametazima, examorelina, clorhidrato de exaprolol, exemestano, fadrozol, faeriefungina, famiciclovir, famotidina, fampridina, fantofarona, clorhidrato de fantridona, faropenem, fasidotril, fasudil, fazarabina, fedotozina, felbamato, felbinaco, felodipino, felipresina, fenalamida fenamole, fenbendazol, fenbufeno, fencibutirol, fenclofenaco, fenclonina, fencloraco, fendosal, fenestrel, clorhidrato de fenetilina, clorhidrato de fenfluramina, fengabina, fenimida, fenisorex, clorhidrato de fenmetozol, fenmetramida, fenobam, sulfato de fenocitima, fenofibrato, fenoldopam, fenopropeno, fenoterol, fempipalona, clorhidrato de fenprinas, fenprostaleno, fenquizona, fenretinida, fenspirida, citrato de fentanilo, fentiazaco, fenticlor, fenticonazol, clorhidrato de feniripol, fepradinol, fepifosato sódico, ferristeno, ferrixan, sulfato ferroso, ferumoxidas secas, ferumoxsil, clorhidrato de fetoxilato, fexofenadina, fumarato de fezolamina, fiacitabina, fialuridina, fibrinógeno 1 125, filgrastim, filipina, finasterida, maleato de flavodilol, flavopiridol, clorhidrato de flavoxol, flazalona, flecainida, flerobuterol, fleroxacina, flesinoxán, sulfato de flestolol, fletazepam, flezelastina, flobufeno, floctafenina, flomoxef, flordipina, florfenicol, florifenina, flosatidil, flosequinán, floxacilina, floxuridina, fluasterono, fluazacort, clorhidrato de flubanilato, flubendazol, flucindol, flucloronida, fluconazol, flucitosina, fludalanina, fosfato de fludarabina, cloruro de fludazonio, fludesoxiglucosa F 18, fludorex, acetato de fludrocortisona, ácido flufenámico, flufenisal, flumazenil, flumecinol, flumequina, flumeridona, flumetasona, flumetramida, flumezapina, fluminorex, flumizol, flumoxonida, flunarizina, flunidazol, flunisolidina, flunitrazepam, flunixinol, fluocalcitriol, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, butilo de fluocortina, fluocortolona, fluoresceína, clorhidrato de fluorodaunorubicina, fluorodopa F 18, fluorometolona, fluorouracilo, clorhidrato de fluotraceno, fluoxetina, fluoximésterona, fluparoxán, fluperamida, acetato de fluperolona, decanoato de flufenazina, flupirtina, fluprednisolona, fluprocuazona, fluprostenol sódico, flucuaazona, clorhidrato de fluradolina, flurandrenolida, clorhidrato de flurazepam, flurbiprofeno, fluretofenol, fluritromicina, fluocitabina, flurofamida, acetato de fluogestona, fluotil, fluoxeno, fluspiperona, fluspirileno, propionato de fluticasona, flutrimazol, flutrolina, fluvastatina, fluvastatina sódica, fluvoxamina, fluzinamida, ácido fólico, proteína reguladora del folículo, foliculostatina, fomezol, mesilato de fonacina, forasartán, forfenimex, forfenirmex, formestano, formocortal, formoterol, fosarilato, fosazepam, foscarnet sódico, fosfomicina, fosfonet sódico, fosinoprilat, fosiniloína, fosquidona, fostedil, fostriecina, fotemustina, fucsina, fumoxicilina básica, fungimicina, furaprofeno, furazolidona, cloruro de furazolio, furegrelato sódico, furobufeno, furodazol, furosemida, fusidato sódico, ácido fusídico, gabapentina, gadobenato de dimeglumina, ácido gadobénico, gadobutrol, gadodiamida, texafirina de gadolinio, gadopentetato de dimeglumina, ácido gadotérico, gadoteridol, gadoversetamida, galantamina, galdansetrona, clorhidrato de galdansetrona, trietyoduro de galamina, nitrato de galio, galopamil, galocitabina, gamfexina, ácido gamolénico, ganciclovir, ganirelix, inhibidores de gelatinasa, gemcadiol, gemcitabina, gemeprost, gemfibrozilo, sulfato de gentamicina, violeta de genciana, gepirona, gestaclone, gestodeno, caproato de gestonorona, gestrinona, clorhidrato de gevotrolina, girisopam, glaspimod, glaucocalixina A, glemanserina, gliamilida, glibornurida, glicetanilo sódico, gliflumida, glimepirida, glipizida, gloximonom, glucagón, glutapirona, inhibidores de glutatión, glutetimida, gliburida, glicopina, glicopril, glicopirrolato, glihexamida, glimidina sódica, gliocetamida, gliparamida, Oro Au 198, gonadotropinas, gonadorelina, gonadotropinas, goserelina, gramicidina, granisetron, grepafloxacin, griseofulvina, guaiapato, guaifilina, guanabenz, acetato de guanabenz, sulfato de guanadrel, guancidina, monosulfato de guanetidina, clorhidrato de guanfacina, sulfato de guanisoquina, sulfato de guanoclor, clorhidrato de guanoctina, guanoxabenz, sulfato de guanoxano, sulfato de guanoxifeno, triclóridato de guserimus, halazepam, halcinonida haldondrina B, propionato de halobetazol, halofantrina, clorhidrato de halofantrina, halofenato, bromhidrato de halofuginona, halomon, halopemida, haloperidol, halopredona, haloprogesterona, haloprogina, halotano, halquinoles, hamicina, gonadotropinas menopáusicas humanas, hatomamicina, hatomarubigina A, hatomarubigina B, hatomarubigina C, hatomarubigina D, heparina sódica, hepsulfam, heregulina, hetacilina, bromuro de heteronio, hexaclorofeno:peróxido de hidrógeno, bromuro de hexafluorenio, bisacetamida de hexametileno, hxedina, hexobendina, sulfato de hexoprenalina, hexilresorcinol, fosfato de histamina, histidina, histoplasmina, histrelina, bromhidrato de homatropina, clorhidrato de hoquizil, gonadotropina coriónica humana, hicanona, clorhidrato de hidralazina, hidralazina polistirex, hidrocortiazida, bitartrato de hidrocodona, hidrocortisona, hidroflumetiazida, clorhidrato de hidromorфона, bromhidrato de hidroxiamfetamina, sulfato de hidroxicloquina, hidroxifenamato,

caproato de hidroxiprogesterona, hidroxiiurea, clorhidrato de hidroxizina, himecromona, hiosciamina, hipericina, ibafloxacina, ácido ibandrónico, ibogaína, ibopamina, ibudilast, ibufenaco, ibuprofeno, fumarato de ibutilida, acetato de icatibant, ictammol, icotidina, idarubicina, idoxifeno, idoxuridina, idramantona, lemefloxacina, lesopitrona, ifetroban, ifosfamida, ilepeimida, ilimaquinona, ilmofosina, ilomastat, ilonidap, iloperidona, iloprost, clorhidrato de imafeno, clorhidrato de imazodano, imidapril, imidazenil, imidazoacridonas, imidecil de yodo, clorhidrato de imidocarb, clorhidrato de imidolina, imidurea, clorhidrato de imiloxan, imipenem, clorhidrato de imipramina, imiquimod, péptidos inmunoestimulantes, clorhidrato de impremidina, indacrinona, indapamida, clorhidrato de indecainida, clorhidrato de indeloxacina, indigotindisulfonato sódico, indinavir, indocianina verde, clorhidrato de indolaprilo, indolidano, indometacina, indometacina sódica, indoprofeno, indoramina, clorhidrato de indorrenato, indoxol, clorhidrato de indrilina, inocoterona, inogatrán, inolimomab, niacinato de inositol, insulina, interferones, interleucinas, intrazol, clorhidrato de inriptilina, yobenguano, ácido yobenzámico, iobitridol, yocarmato de meglumina, ácido yocármico, ácido yocetámico, yodamida, yodo, yodipamida de meglumina, yodixanol, yodoamilorida, yodoantipirina I 131, yodocolesterol I 131, yododoxorrubicina, yodohipurato sódico I 131, yodopiracet I 125, yodoquinol, yodoxamato de meglumina, ácido yodoxámico, ácido yoglicico, clorhidrato de yofetamina I 123, yofratol, yoglucol, yoglucomida, ácido yoglicámico, yogulamida, yohecol, yomeprol, yometina I 125, yopamidol, ácido yiopanoico, yopentol, yofendilato, ácido yoprocémico, yopromida, ácido yoprónico, yopidol, yopidona, yopirol, ácido yosefámico, ácido yosérico, yosulamida de meglumina, ácido yosumético, yotasul, ácido yotétrico, yotalamato sódico, ácido yotalámico, iotrisida, yotrolán, ácido yotróxico, yotirosina I 131, yoversol, yoxagiato sódico, yoxaglato de meglumina, ácido yoxáglico, yoxilano, ácido yoxotrizoico, ipazilida, ipenoxazona, ipidacrina, ipodato cálcico, ipomeanol, 4-, bromuro de ipratropio, ipriflavona, iprindol, iprofenina, ipronidazol, iproplatio, clorhidrato de iproxamina, ipsapirona, irbesartán, irinotecán, irloxacina, iroplact, irsoqladina, irtemazol, isalsteína, isamoxol, isobogrel, isepamicina, isobengazol, isobutambén, isocarboxazida, isoconazol, isoetarina, isofloxitepina, acetato de isoflupredona, isoflurano, isoflurofato, isohomohalicondrina B, isoleucina, clorhidrato de isomazol, clorhidrato de isomilamina, isoniazida, yoduro de isopropamida, alcohol isopropílico, unoprostona isopropilica, clorhidrato de isoproterenol, isosorbida, mononitrato de isosorbida, isotiquimida, isotretinoína, isoxepaco, isoxicam, clorhidrato de isoxsuprina, isradipina, itamelina, itasetrón, itazigrel, itoprida, itraconazol, ivermectina, jasplacínólida, josamicina, kahalalida F, kalafungina, sulfato de kanamicina, clorhidrato de ketamina, ketanserina, ketazocina, ketazolam, ketoxal, fumarato de ketipramina, ketoconazol, ketoprofeno, ketorfanol, ketorolaco, fumarato de ketotifeno, kitasamicina, clorhidrato de labetalol, Lacidipino, lacidipino, lactitol, lactivicina, laenec, lafutidina, lamelarina-N-triacetato, lamifibán, lamivudina, lamotrigina, lanoconazol, lanoxina, lanperisone, lanreótida, lansoprazol, latanoprost, lateritina, laurocapram, bromuro de lauril-isoquinolinio, succinato de lavoltidina, lazabemida, lecimibida, leinamicina, lemildipina, leminoprazol, lenercept, leniquinsina, lenograstim, lenperona, sulfato de lentinano, leptina, leptostatina, lercanidipino, lergotril, lerisetrón, clorhidrato de letimida, letrazuril, letrozol, leucina, leucomizina, acetato de leuprolida, leuprolida + estrógeno + progesterona-, leuprorelina, succinato de levamfetamina, levamisol, lactobionato de levdobutamina, leveromakalim, levetiracetam, leveicloserina, levobetaxolol, levobunolol, levobupivacaína, levocabastina, levocarnitina, levodopa, levodropropizina, levofloxacino, levofuraltadona, levoleucovorina cálcica, acetato de levometadilo, clorhidrato de acetato de levometadilo, levomoprolol, clorhidrato de levonantradol, levonordefrina, levonorgestrel, napsilato de levopropoxifeno, levopropilcilina de potasio, levormeloxifeno, tartrato de levorfanol, levosimendan, levosulpirida, levotiroxina sódica, clorhidrato de levoxadrol, lexipafant, lexitromicina, liarozol, libenzapril, clorhidrato de lidamidina, lidocaína, lidofenina, lidoflazina, lifarizina, lifibrato, lifibrol, linaroteno, lincomicina, análogo de poliamina lineal, linogilrida, linopirdina, linotrobano, linsidomina, lintitript, lintoprida, liotironina I 125, liotironina sódica, liotrix, lirexaprida, lisinopril, lisoclinamida 7, sulfato de lixazinona, lobaplatino, lobenzarit sódico, lobucavir, lodelabeno, yodoxamida, clorhidrato de lofemizol, oxalato de lofentanilo, clorhidrato de lofepamina, clorhidrato de lofexidina, lombricina, lomefloxacina, lomerizina, clorhidrato de lometralina, lometrexol, lomofungina, lomoxicam, lomustina, lonapaleno, lonazolaco, lonidamina, clorhidrato de loperamida, loracarbef, clorhidrato de lorajmina, loratadina, lorazepam, lorbamato, clorhidrato de lorcainida, loreclezol, loreinadol, lorglumida, lormetazepam, Lornoxicam, lornoxicam, lortalamina, lorzafone, losartán, losigamona, losoxantrona, clorhidrato de losulazina, loteprednol, lovastatina, lovirida, loxapina, loxoribina, lubeluzol, clorhidrato de lucantona, lufironil, mesilato de lurosetrona, lurtotecán, hormona luteinizante, lutecio, acetato de lutrelina, luzindol, liapolato sódico, licetamina, lidicamicina, lidimicina, linestrenol, lipresina, lisina, lisofilina, lisostafina, lisostafina, péptidos líticos, maduramicina, mafenina, magainina 2 amida, salicilato de magnesio, sulfato de magnesio, magnolol, maitansina, maletamer, malotocromeno, malotojaponina, Malotilato, malotilato, mangafodipir, manidipino, maniwamicina A, manitol, manostatina A, manumicina E, manumicina F, mapinastina, maprotilina, marimastat, Martek 158708, Martek 92211, masoprocol, maspina, masetolida, inhibidores de matrilisina, maitansina, succinato de mazapertina, mazindol, mebendazol, clorhidrato de mebeverina, mebifenina, mebutamato, clorhidrato de mecamilamina, clorhidrato de mecloretamina, meclociclina, meclofenamato sódico, mecloclaxona, dibutirato de meclorisona, clorhidrato de medazepam, medorinona, medrogestona, medroxalol, medroxiprogesterona, medrisona, clorhidrato de melizina, ácido mefenámico, mefenidilo, clorhidrato de mefenorex, mefexamida, clorhidrato de mefloquina, mefrusida, fosfato de megalomicina de potasio, acetato de megesterol, meglumina, meglutol, acetato de melengestrol, clorhidrato de melitraceno, melfalán, clorhidrato de memotina, clorhidrato de menabitano, menoctona, menogaril, menotropinas, sulfato de meobentina, mepartricina, bromuro de mepenzolato, clorhidrato de meperidina, sulfato de mefentermina, mefeniloína, mefobarbital, clorhidrato de mepivacaína, meprobamato, clorhidrato de meptazinol, mequidox, meraleína sódica, merbarona, mercaptopurina, cloruro de mercufenol, mercurio, amoniaco, merisoprol Hg 197, meropenem, mesalamina, meseclazona, mesoridazina, mesterolona, mestranol, clorhidrato de mesuprina, clorhidrato de metalol, metaproterenol polistirex, bitartrato de metaraminol, metaxalona, meteneprost, meterelina, metformina, cloruro de metacolina, metaciclina, clorhidrato de metadona, acetato de metadilo, metaltiazida,

clorhidrato de metanfetamina, metacualona, metazolamida, metdilazina, metenammina, acetato de metenolona, metetoína, metecilina sódica, metimazol, metioninasa, metionina, metisazona, clorhidrato de metixeno, metocarbamol, metohexital sódico, metofolina, metotrexato, metotrimoprazina, metoxatona, metoxiflurano, metsuximida, meticlotiazida, metil-10-palmoxirato, nitrato de metilatropina, cloruro de metilbencetonio, metildopa,

5 clorhidrato de metildopa, azul de metileno, maleato de metilergonovina, metilhistamina, R- α , monofosfato de metilinosina, clorhidrato de metilfenidato, metilprednisolona, metiltestosterona, diacelato de metinodiol, metisergida, maleato de metisergida, metiamida, metiapina, metioprim, metipamida, metipranolol, clorhidrato de metizolina, acetato de metquefamida, metoclopramida, yoduro de metocurina, metogest, metolazona, metopimazina, metoprina, metoprolol, metoquizina, metrifonato, metrizamida, metrizoato sódico, metronidazol, meturedopa, metirapona,

10 metirosina, clorhidrato de mexiletina, mexrenoato de potasio, mezlocilina, ácido mfonélico, clorhidrato de mianserina, mibefradil, diclorhidrato de mibefradilo, mibolerona, micelamina B, miconazol, microcolina A, midaflur, clorhidrato de midazolam, midodrina, mifepristona, mifobato, miglitol, milacemida, milamelina, mildronato, milenperona, milipertina, milnaciprano, milrinona, miltefosina, clorhidrato de mimbano, minaprina, minaxolona, minocromilo, minociclina, minoxidilo, clorhidrato de mioflazina, miocamicina, mipragosida, mirfentanilo, mirimostim, clorhidrato de mirincamicina, maleato de mirisetrón, mirtazapina, ARN de doble cadena desapareado, metomidazol, misoprostol, mitindomida mitocarcina, mitocromina, mitogillina, mitoguazona, mitolactol, mitomalcina, mitomicina, mitonafida, mitosper, mitotano, mitoxantrona, cloruro de mivacurio, mivazerol, mixanpril, mixidina, mizolastina, mizoribina, moclobemida, modafinilo, sulfato de modalina, modecainida moexiprilo, mofaroteno, clorhidrato de mofegilina, mofezolaco, molgramostim, molinazona, clorhidrato de molindona, molsidomina, mometasona, maleato de monatepilo, monensina, monoctanoína, montelukast sódico, montirelina, mopidamol, moracizina, tartrato de morantel, moricizina, morniflumato, sulfato de morfina, morruato sódico, mosapramina, mosaprida, motilida, motretinida, moxalactama disódica, moxazocina, moxiraprina, moxnidazol, moxonidina, antígeno de prueba cutánea de paperas, agente anticancerígeno de mostaza, muzolimina, micaperóxido B, ácido micofenólico, miriaprona, nabazenilo, nabilona, clorhidrato de nabitán, clorhidrato de naboctato, nabumetona, N-acetilidinalina, nadida

25 nadifloxacino, nadolol, nadroparina cálcica, nafadotrida nafamostat, nafarelina, nafcilina sódica, nafenopina, clorhidrato de nafimidona, naflocort, malato de nafomina, clorhidrato de nafoxidina, oxalato de nafronilo, clorhidrato de naftifina, naftopidilo, naglivano, nagrestip, clorhidrato de nalbufina, nalidixato sódico, ácido nalidíxico, nalmefero, clorhidrato de nalmexona, naloxona + pentazocina, naltrexona, namoxirato, fenpropionato de nandrolona, clorhidrato de nantradol, clorhidrato de napactadina, napadisilato, clorhidrato de napamezol, napaviina, clorhidrato de nafazolina, nafterpina, naproxeno, naproxol, napsagatranol, clorhidrato de naranol, narasina, naratriptán, nartograstim, nasaruplasa, natamicina, nateplasa, clorhidrato de naxagolida, neбиволол, nebramicina, nedaplatino, nedocromil, clorhidrato de nefazodona, clorhidrato de neflumozida, clorhidrato de nefopam, maleato de nelezaprina, clorhidrato de nemazolina, nemorubicina, palmitato de neomicina, bromuro de neostigmina, ácido neridróico, sulfato de netilmicina, endopeptidasa neutra, neutramicina, nevirapina, clorhidrato de nexeridina, niacina, nibroxano, clorhidrato de nicardipina, nicergolina, niclosamida, nicorandil, alcohol nicotinílico, nifedipina, nifirmerona, nifluridida, nifuradeno, nifuraldeazona, nifuratel, nifuratrona, nifuradil, nifurimida, nifurpirinol, nifurquinazol, nifurtiazol, nilutamida, nilvadipina, nimazona, nimodipina, niperotidina, niravolina, niridazol, nisamicina, mesilato de nisbuterol, nisina, nisobamato, nisoldipina, nisoxetina, acetato de nisterima, nitarsona, nitazoxamida, nitecapona, clorhidrato de nitrafudam, clorhidrato de nitralamina, clorhidrato de nitramisol, nitrazepam, nitrendipino, nitroclina, nitrodano, nitrofurantoina, nitrofurazona, nitroglicerina, nitromersol, nitromida, citrato de nitromifeno, óxido nitroso, antioxidante nítróxico, nitrullina, nivazol, nivimedona sódica, nizatidina, noberastina, nocodazol, nogalamicina, bromuro de nolinio, maleato de nomifensina, clorhidrato de noracimetadol, norboletona, bitartrato de norepinefrina, noretindrona, noretinodrel, norfloxacin, norflurano, norgestim, norgestomet, norgestrel, clorhidrato de nortriptilina, noscapina, novobiocina sódica, benzaimidas N-sustituidas, nufenoxol, nilestriol, nistatina, 06-bencilguanina, cloruro de obidoxima, ocaperidona, clorhidrato de ocfentanilo, ocinaplon, ácido octanoico, octazamida, clorhidrato de octenidina, octodrina, octretotida, fosfato de octriptilina, ofloxacina, oformina, okicenona, olanzapina, oligonucleótidos, olopatadina, olprinona, olsalazina, olsalazina sódica, olvanilo, omeprazol, onapristona, ondansetrona, ontazolast, inhibidor de la maduración de ovocitos, clorhidrato de opipramol, oracina, nitrato de orconazol, orgoteína, orlistat, ormaplatino, ormetoprim, ornidazol, orpanoxina, citrato de orfenadrina, osaterona, otenzepad, oxacilina sódica, oxagrelato, oxaliplatino, clorhidrato de oxamarina, oxamisol, oxamniquina, oxandrolona, pamoato de oxantelo, clorhidrato de oxaprotilina, oxaprozina, oxarbazol, oxatomida, oxaunomicina, oxazepam, oxcarbazepina, oxendolona, oxetazaína, fumarato de oxetorona, oxfendazol, oxfenicina, oxibendazol, oxiconazol, oxidopamina, ácido oxidróico, clorhidrato de oxifungina, oxilorfano, oximonam, oximonam sódico, oxiperomida, oxiracetam, oxiramida, oxisurano, clorhidrato de oxmetidina, oxodipina, fenpropionato de oxogestona, ácido oxolínico, clorhidrato de oxprenolol, oxtrifilina, cloruro de oxibutinina, oxicloroseno, oxiconona, clorhidrato de oximetazolina, oximetolona, clorhidrato de oximorfona, oxipertina, oxifenbutazona, oxipurinol, oxitetraciclina, oxitocina, ozagrel, ozolinona, paclitaxel, palauamina, paldimicina, palinavir, palmitoilirizoxina, palmoxirato sódico, pamaquesida, sulfato de pamatolol, pamidogrel, pamidronato disódico, ácido pamidróico, panadiplona, panamesina, panaxitriol, bromuro de pancaprida, pancuronio, panipenem, panorina, panomifeno, pantetina, pantoprazol, clorhidrato de papaverina, parabactina, paraclorfenol, paraldehído, acetato de parametasona, clorhidrato de paranilina, bromuro de parapenzolato, pamoato de pararosanilina, parbendazol, clorhidrato de parconazol, paregórico, sulfato de pareptida, clorhidrato de pargilina, parnaparina sódica, sulfato de paromomicina, paroxetina, partenolida, partricina, paulomicina, pazeliptina, pazinaclona, pazóxido, pazufloxacina, pefloxacina, pegaspargasa, pegorgoteína, clorhidrato de pelanserina, peldesina, peliomicina, pelretina, clorhidrato de pelrinona, pemedolaco, nitrato de pemeperid, pemirolast, pemolina, penamecilina, sulfato de penbutolol, penciclovir, penfluridol, benzatina de penicilina G, penicilina G potásica, procaína de penicilina G, penicilina G, penicilina G sódica, penicilina V, benzatina de penicilina V, hidrabamina de penicilina V,

penicilina V de potasio, pentabamato, tetranitrato de pentaeritrito, pentafusida, pentamidina, pentamorfo, pentamustina, metilsulfato de pentapiperio, pentazocina, ácido pentético, maleato de pentiapina, pentigetida pentisomicina, pentizidona sódica, pentobarbital, pentomona, pentopril, pentosana, pentostatina, pentoxifilina, pentrinitrol, pentozol, sulfato de peplomicina, pepstatina, perflubron, perfofamida perfosfamida, pergolida, maleato de perhexilina, alcohol perílico, perindopril, perindoprilato, perlapina, permetrina, perospirona, perfenazina, fenacemida, fenaridina, fenazinomicina, clorhidrato de fenazopiridina, glicerato de fenbutazona de sodio, fencarbamida, clorhidrato de fenciclidina, tartrato de fendimetrazina, sulfato de fenelzina, clorhidrato de fenmetracina, fenobarbital, clorhidrato de fenoxibenzamina, femprocumona, fenserina, fensuccinal, fensuximida, fentermina, clorhidrato de fentermina, mesilato de fentolamina, fentoxifilina, aminosalicilato de fenilo, fenilacetato, fenilalanina, ketoconazol de fenilalanilo, fenilbutazona, clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato de fenilpropanolamina, fenilpropanolamina Polistirex, clorhidrato de feniramidol, feniloína, inhibidores de la fosfatasa, fisostigmina, picenadol, picibanil, diolamina de picotrina, picroliv, picumeterol, pidotimod, pifamina, pilocarpina, pilsicainida pimagedina, clorhidrato de pimetina, pimilprost, pimobendano, pimozida, pinacidil, pinadolina, pindolol, pinnenol, pinocebrina, clorhidrato de pinoxepina, pioglitazona, pipamperona, pipazetato, bromuro de pipercuronio, piperacetazina, piperacilina sódica, maleato de piperamida, femprozina, pipobromano, piosulfano, palmitato de pipotiazina, clorhidrato de pipoxolán, piprozolina, clorhidrato de piquindona, clorhidrato de piquizilo, piracetam, clorhidrato de pirandamina, pirarubicina, pirazmonam sódico, pirazolaco, pirbenicilina sódica, acetato de pirbuterol, pirenperona, clorhidrato de pirenzepina, piretamida, pifenidona, piridicilina sódica, piridronato sódico, piriprost, pirtrexim, clorhidrato de pirlimicina, pirlindol, pirmagrel, clorhidrato de pirmenol, pirnabina, piroctona, pirodavis, pirodomast, tartrato de piroglirida, pirolato, pirolazamida, clorhidrato de piroxantrona, piroxicam, piroximona, pirprofeno, pirquinozol, pirsidomina, prenilamina, pituitaria, posterior, clorhidrato de pivampicilina, pivopril, pizotilina, placetina A, compuestos de platino, complejo de platino-triamina, plicamicina, plomestane, pobilukast, edamina, podofilox, extracto de poisonoak, metilsulfato de poldina, poliglusam, polignato sódico, sulfato de polimixina B, politiazida, ponalrestat, porfímero sódico, porfiromicina, cloruro de potasio, yoduro de potasio, permanganato de potasio, povidona yodada, practolol, cloruro de pralidoxima, clorhidrato de pramiracetam, clorhidrato de pramoxina, cloruro de pranolio, maleato de pravadolina, pravastatina (pravacol), prazepam, prazosina, clorhidrato de prazosina, prednazato, prednicarato, prednimustina, prednisolona, prednisona, prednival, succinato de pregnenolona, clorhidrato de prenalterol, clorhidrato de prifedina, prifelone, clorhidrato de prilocalne, prilosec, fosfato de primaquina, primidolol, primidona, prinivil, trometamina de prinomida, prinoxodano, clorhidrato de prizidilol, clorhidrato de proadifeno, probenecid, probicromil cálcico, probucol, clorhidrato de procainamida, clorhidrato de procaína, clorhidrato de procarbazona, clorhidrato de procatenol, proclorperazina, procinonida, proclonol, clorhidrato de prociclidina, clorhidrato de prodilidina, ácido prodólico, clorhidrato de profadol, progabida, progesterona, proglumida, proinsulina humana, prolina, clorhidrato de prolintano, clorhidrato de promazina, clorhidrato de prometazina, clorhidrato de propafenona, propagermano, propanidid, bromuro de propantelina, clorhidrato de proparacaína, propatilo, nitrato, propentofilina, clorhidrato de propenzolato, propikacina, propiomazina, ácido propiónico, propionilcarnitina, L-, propiram, propiram + paracetamol, propiverina, propofol, clorhidrato de propoxicaína, clorhidrato de propoxifeno, clorhidrato de propranolol, propulsid, propil-bis-acridona, propilhexedrina, propiliodona, propiltiouracilo, procuazona, prorenoato potásico, clorhidrato de proroxan, proscillaridina, prostaleno, prostratina, sulfato de protamina, protegriña, protirelina, protosulfonamida, clorhidrato de protriptilina, proxazol, citrato de proxazol, proxicromil, tartrato de proxorfanol, prulifloxacin, clorhidrato de pseudoefedrina, puromicina, purpurinas, pirabrom, pirantel, pamoato, pirazinamida, pirazofurina, pirazoloacridina, bromuro de piridostigmina, maleato de pirlamina, pirimetamina, pirinolina, piritona sódica, piritona de cinc, clorhidrato de pirovalerona, maleato de piroxamina, pirocaína, clorhidrato de pirrolifeno, pirrolnitrina, pamoat de pirvinio, mesilato de cuadazocina, quazepam, cuazinona, cuazodina, quazolast, quetiapina, quiflapan, quinagolida, quinaldina azul, quinapril, quinaprilato, clorhidrato de quinazosina, quimbolona, quinctolato, acetato de quindecamina, bromuro de quindonio, clorhidrato de quinelorano, quineprol, quinfamida, acetato de quingestanol, quingestrona, gluconato de quinidina, clorhidrato de quiniolorana, sulfato de quinina, clorhidrato de quinpirol, sulfato de quinterenol, bromuro de quinuclio, quinupristina, maleato de quipazina, rabeprazol sódico, racefenicol, racepinefrina, antagonistas raf, rafxamida, ralitolina, raloxifeno, raltitrexed, ramatroban, ramipril, ramoplanina, ramosetrona, ácido ranélico, ranimicina, ranitidina, ranolazina, Rauwolfia serpentina, recaína, clorhidrato de recaína, reclazepam, regavirumab, regramostim, relaxina, relomicina, clorhidrato de remacemida, clorhidrato de remifentanilo, remiprostol, remoxiprida, repirinast, repromicina, clorhidrato de reproterol, reserpina, resinferatoxina, resorcinol, reteliptina desmetilada, reticulón, reviparina sódica, revizinona, renio Re 186 etidronato, rizoxina, ribaminol, ribavirina, riboprina, ribozimas, ricasetrón, ridogrel, rifabutina, rifametano, rifamexil, rifamida, rifampicina, rifapentina, rifaximina, retinamida, riloprox, riluzol, rimantadina, clorhidrato de rimcazol, rimexolona, bromhidrato de rimiterol, rimoprogina, riodipina, rioprostil, ripazepam, ripsartán, risedronato sódico, ácido risedrónico, risocaína, clorhidrato de risotilida, rispenzepina, risperdal, risperidona, ritanserina, ritipenem, ritodrina, ritolukast, ritonavir, benzoato de rizatriptán, clorhidrato de rocacina, bromuro de rocuronio, rodocaína, roflurano, roglitimida, rohitukina, rokitamicina, roletamicida, rolgamidina, roliciprina, rolipram, rolitetraciclina, rolodina, romazarit, romurtida, ronidazol, ropinirol, clorhidrato de ropitoína, ropivacaína, ropizina, roquinimex, rosaramicina, rosoxacina, rotoxamina, roxitidina, roxarsona, roxindol, roxitromicina, rubiginona Bi, ruboxil, rufloxacin, rupatidina, rutamicina, ruzadolano, sabeluzol, safingol, safronil, saintopina, salbutamol, R-, salcolex, maleato de saletamida, alcohol salicílico, salicilamida, salicilato de meglumina, ácido salicílico, salmeterol, salnacediína, salsalato, sameridina, sampatrilat, sanciclina, sanfetrinem, cloruro sanguíuario, saperconazol, sapisartano, sapropterina, saquinavir, clorhidrato de sarafloxacin, acetato de saralasin, sarCNU, sarcifitol A, sargramostim, sarmoxicilina, sarcipilina, sarpogrelato, saruplase, saterinona, satigrel, pendetida de satumomab, control de ensayo de Schick, escopafungina, bromhidrato de escopolamina,

clorhidrato de escrazaipina, miméticos de Sdi 1, secalciferol, secobarbital, seelzona, acetato de seglitida, selegilina, clorhidrato de selegilina, sulfuro de selenio, selenometionina Se 75, selfotel, sematilida, semduramicina, semotiadil, semustina, oligonucleótidos sentido, cloruro de sepazonio, clorhidrato de seperidol, seprilosa, clorhidrato de seproxetina, acetato de seractida, maleato de sergolexol, serina, sermetacina, acetato de sermorelina, sertaconazol, sertindol, sertralina, setiptilina, setoperona, sevirumab, sevoflurano, sezolamida, sibopirdina, clorhidrato de sibutramina, inhibidores de la transducción de señales, silandrona, silipida, silteplase, nitrato de plata, simendano, simtrazeno, simvastatina, sincalida, sinefungina, sinitrodil, sinnabidol, sipatrigina, sirolimus, sisomicina, sitoglusida, sizofirano, sobuzoxano, amilosulfato sódico, yoduro de sodio I 123, nitroprusiato de sodio, oxibato de sodio, fenilacetato de sodio, salicilato de sodio, solverol, tartrato de solipertina, somalapor, clorhidrato de somantadina, somatomedina B, somatomedina C, somatrem, somatropina, somenopor, somidobova, sonermina, sorbinil, sorivudina, sotalol, clorhidrato de soterenol, esparfloxacina, esparfosato sódico, ácido esparfósico, esparsomicina, sulfato de esparteína, clorhidrato de espectinomicina, espicamicina D, espiperona, mesilato de espiradolina, espiramicina, clorhidrato de espirapril, espiraprilat, clorhidrato de espirogermanio, espiromustina, espirolactona, espiroplatino, espiroxasona, espfenopentina, espongiastatina 1, esprodiamida, escualamina, clorhidrato de estalimicina, pirofosfato de estaño, azufre coloidal de estaño, estanozolol, estatolona, estaurosporina, estavudina, estefimicina, acetato de estenbolona, estepronina, yoduro de estilbazio, yoduro de estilonio, estipiamida, estiripentol, estobadina, sulfato de estreptomina, estreptonicozid, estreptonigrina, estreptozaína, inhibidores de la estromelina, cloruro de estroncio Sr 89, succibun, succímero, cloruro de succinilcolina, sucralfato, sucrosfato de potasio, sudoxicam, sufentanilo, sufotidina, sulazepam, pivoxil-sulbactam, nitrato de sulconazol, sulfabenz, sulfabenzamida, sulfacetamida, sulfacitina, sulfadiazina, sulfadoxina, sulfaleno, sulfamerazina, sulfameter, sulfametazina, sulfametizol, sulfametoxazol, sulfamonometoxina, sulfamoxol, sulfanilato de cinc, sulfanitrono, sulfasalazina, sulfasomizol, sulfazamet, clorhidrato de sulfinalol, sulfinosina, sulfinpirazona, sulfisoxazol, sulfomixina, clorhidrato de sulfonterol, sulfoxamina, sulindac, sulmarina, sulnidazol, suloctidil, sulofenur, sulopenem, oxalato de suloxifeno, sulpirida, sulproston, sultamicilina, sultiama, sultoprida, sulukast, sumaroteno, sumatriptán, suncilina sódica, suproclona, suprofen, suradista, suramina, surfomer, maleato de suricainida, suritazol, maleato de suronacrina, sulfato de suxemerid, swainsonina, simakalim, simclosenol, clorhidrato de simetina, glicosaminoglicanos sintéticos, clorhidrato de taciamina, clorhidrato de tacrina, tacrolimus, clorhidrato de telampicilina, taleranol, talisomicina, talimustina, talmetacina, talniflumato, clorhidrato de talopram, talosalato, clorhidrato de tametralina, tamoxifeno, fumarato de tampramina, clorhidrato de tamsulosina, clorhidrato de tandamina, tandospirona, tapgeno, taprosteno, tasosartán, tauromustina, taxano, taxoide, succinato de tazadoleno, tazanolast, tazaroteno, clorhidrato de tazifilina, tazobactam, tazofelona, clorhidrato de tazolol, tebufelona, tebuquina, bicisato de tecnecio Tc 99 m, teclozán, tecogalán sódico, teecleukina, teflurano, tegafur, tegretol, teicoplanina, telenzepina, telurapirilio, telmesteína, telmisartán, inhibidores de la telomerasa, clorhidrato de teloxantrona, clorhidrato de teludipina, clorhidrato de temafloxacina, metilsulfato de tematropio, temazepam, temelastina, temocapril, temocilina, temoporfina, temozolomida, tenidap, tenipósido, tenosol, tenoxicam, tepirindol, tepoxalina, teptotida, terazosina, terbinafina, sulfato de terbitalina, terconazol, terfenadina, terflavoxato, tergurida, acetato de teriparotida, terlakirina, terlipresina, terodilina, clorhidrato de teroxaleno, teroxirona, tertatolol, tesicam, tesimid, testolactona, testosterona, tetracaína, tetraclorodecaóxido, tetraciclina, clorhidrato de tetrahidrozolona, clorhidrato de tetramisol, meglumina de tetrazolast, tetrazomina, tetrofosmina, tetroquinona, tetroxoprima, tetridamina, taliblastina, talidomida, teofibrato, teofilina, tiabendazol, tiamiprina, tianfenicol, tiamilal, clorhidrato de tacesim, cloruro de tiazinamio, tietilperazina, timerfonato sódico, timerosal, tiocoralina, tiodefina, tioguanina, tiomarinol, tiopental sódico, tioperamida, tiordazina, tiotepa, tiotixeno, clorhidrato de tifenamilo, tifencilina de potasio, tiram, tozalinona, treonina, trombina, trombopoyetina, mimético de trombopoyetina, timalfasina, agonista de los receptores de timopoyetina, timotirano, clorhidrato de tiromedano, tiroxina 1 125, tiroxina 1 131, tiacrilast, tiacrilast sódico, tiagabina, tiamenidina, tianeptina, tiapafant, clorhidrato de tiapamilo, clorhidrato de tiaramida, tiazofurina, tibenelast sódico, tibolona, ácido túbico, propionato de ticabesona, ticarbodina, ticarcilina cresilo de sodio, ticlatona, ticlopidina, ticrinafeno, tienoxolol, tifuraco sódico, tigemonam dicolina, tigestol, clorhidrato de tiletamina, clorhidrato de tilidina, tilisolol, tilnoprofeno arbamel, clorhidrato de tilorona, tiludronato disódico, ácido tiludrónico, timefurona, acetato de timobesona, timolol, etiletiopurpurina de estaño, tinabitol, timidazol, tinzaparina sódica, tioconazol, tiodazosina, cloruro de tiodonio, clorhidrato de tioperidona, tiopinaco, clorhidrato de tiopiridina, tiotidina, bromuro de tiotropio, tiohidazol, clorhidrato de tipentosina, tipredano, clorhidrato de tiprenolol, meglumina de tiprinast, clorhidrato de tipropidilo, tiquesida, clorhidrato de tiquinamida, tirandalidigina, tirapazamina, tirilazad, tirofibano, tiropiridina, dicloruro de titanoceno, tixanox, pivalato de tixocortol, clorhidrato de tizanidina, tobramicina, tocinida, tocamfil, clorhidrato de tofenacina, tolamolol, tolazamida, clorhidrato de tolazolina, tolbutamida, tolcapona, tolciolato, tolfamida, tolgabida, lamotrigina, tolimidona, tolindato, tolmetina, tolnaftato, tolpovidona 1 131, tolpirramida, tolrestat, tomelukast, clorhidrato de tomoxetina, mesilato de tonazocina, topiramato, topotecano, clorhidrato de topotecano, topsentina, topterona, toquiza, torasemida, toremifeno, torsemida, tosiseno, tosusfloxacina, factor de células madre totipotentes, tracazolato, trafermina, trolonida, clorhidrato de tramadol, clorhidrato de tramazolina, trandolapril, ácido tranexámico, tranilast, transcainida, inhibidores de la traducción, traxanox, clorhidrato de trazodona, trazodona-HCl, clorhidrato de trebenzomina, clorhidrato de trefentanilo, treloxinato, maleato de trepipam, acetato de trestolona, tretinoína, triacetina, triacetiluridina, triafungina, triamcinolona, sulfato de triampizina, triamtereno, triazolam, tribenosida, tricaprilina, tricetamida, triclormetiazida, trichialina, triciribina, tricitratos, piperazina de triclofenol, triclofós sódico, triclona, trientina, trifenagrel, triflavina, triflocina, triflubazam, triflumidato, clorhidrato de trifluoperazina, trifluperidol, triflupromazina, clorhidrato de triflupromazina, trifluridina, clorhidrato de trihexifenidilo, trilostano, clorhidrato de trimazosina, trimegestona, tartrato de trimeprazina, trimetadona, camsilato de trimetafán, clorhidrato de trimetobenzamida, trimetoprim, trimetozina, trimetrexato, trimipramina, trimoprostil, clorhidrato de trimoxamina,

- trioleína 1 125, trioleína 1 131, mesilato de trioxifeno, tripamida, clorhidrato de tripelenamina, clorhidrato de triprolidina, triptorelina, trisulfapirimidinas, trocoseno de potasio, troglitazona, trolamina, troleandomicina, trombodipina, trometamol, clorhidrato de tropanserina, tropicamida, éster de tropina, tropisetron, trospectomicina, trovafloxacina, trovirdina, triptófano, tuberculina, cloruro de tubocurarina, clorhidrato de tubulozol, tucarcosol, 5 tulobuterol, turosterida, tibamato, tilogenina, tiropanoato sódico, tirosina, tirotricina, tirfostinas, ubenimex, uldazepam, ácido undecilénico, mostaza de uracilo, urapidilo, urea, uredepa, trifosfato de uridina, urofolitropina, uroquinasa, ursodiol, valaciclovir, valina, valnoctamida, valproato de sodio, ácido valproico, valsartán, vamicamida, vanadeína, vancomicina, vaminolol, clorhidrato de vapiprost, vaporetida, variolina B, vasopresina, bromuro de vecuronio, velaresol, maleato de velnacrina, venlafaxina, clorhidrato de veradolina, veramina, clorhidrato de verapamilo, 10 verdinas, verilopam clorhidrato de, verlukast, verofillina, veroxan, verteporfina, vesnarinona, vexibinol, vidarabina, vigabatrina, clorhidrato de viloxazina, sulfato de vinblastina, citrato de vinburnina, vincofós, vinconato, sulfato de vincristina, vindesina, sulfato de vindesina, sulfato de vinepidina, sulfato de vinglicinato, sulfato de vinleurosina, vinorelbina, vinpocetina, vintoperol, vinxaltina, sulfato de vinzolidina, viprostol, virginiamicina, viridofulvina, viroxima, vitaxina, volazocina, voriconazol, vorozol, voxergolida, warfarina sódica, xamoterol, xanomelina, xanoxato sódico, 15 niacinato de xantinol, xemilofibano, xenalipina, xenbucina, xilobam, ximoprofeno, xipamida, mesilato de xorfanol, tosilato de xilamidina, clorhidrato de xilazina, clorhidrato de xilometazolina, xilosa, yangambina, zabiciprilo, zacoprida, zafirlukast, zalcitabina, zaleplón, zalospirona, clorhidrato de zaltidina, zaltoprofeno, zanamivir, zankireno, zanoterona, zantac, zarirlukast, zatebradina, zatosetrón, maleato de zatosetrón, zenarestat, mesilato de zenazocina, zeniplatino, zeranol, zidometacina, zidovudina, zifrosilona, zilantel, zilascorb, zileutón, clorhidrato de zimeldina, 20 undecilenato de cinc, zindotrina, clorhidrato de zinoconazol, zinostatina, clorhidrato de zinterol, zinviroxima, ziprasidona, zobolt, zofenopril cálcico, zofenoprilato, clorhidrato de zolamina, clorhidrato de zolazepam, ácido zoletrónico, clorhidrato de zolertina, zolmitriptano, zolpidem, zomepirac sódico, zometapina, clorhidrato de zoniclezol, zonisamida, zopiclona, zopolrestat, zorbamiciina, clorhidrato de zorubicina, zotepina, zucapsaicina, JTT-501 (PNU- 182716) (reglitazar), AR-H039122, MCC-555 (netoglitazona), AR-H049020, tesaglitazar), CS-011 (CI-1037), GW-409544X, KRP-297, RG-12525, BM-15.2054, CLX-0940, CLX-0921, DRF-2189, GW-1929, GW-9820, LR-90, LY-510929, NIP-221, NIP-223, JTP-20993, LY 29311 Na, FK 614, BMS 298585, R 483, TAK 559, DRF 2725 (ragaglitazar), L-686398, L-168049, L-805645, L-054852, asteriquinona de desmetilo B1 (L-783281), L-363586, KRP-297, P32/98, CRE-16336, EML-1625, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o una combinación de los mismos.
- 30 Los agentes bioactivos adecuados también pueden incluir, por ejemplo, leuprolida, octreotida, brimonidina, latanoprost, ácido de latanoprost, travoprost, ácido de travoprost, brinzolamida, dorzolamida, betaxolol, terbinafina, risperidona, rapamicina, o una combinación de los mismos.

El agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo se pueden liofilizar antes de su uso. Por lo general, el agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo se puede disolver en una solución acuosa, filtrarse en 35 condiciones estériles y liofilizarse en una jeringa. En un procedimiento separado, se puede usar la solución de polímero termoplástico/líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible para llenar una segunda jeringa. Las dos jeringas se pueden acoplar entre sí y los contenidos se pueden hacer retroceder y avanzar entre las dos jeringas hasta que el polímero termoplástico, el líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible y el agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo se mezclen entre sí de manera eficaz, formando una 40 composición fluida. La composición fluida se puede echar en una jeringa. Se pueden separar las dos jeringas y colocar una aguja en la jeringa que contiene la composición fluida. Se puede inyectar la composición fluida a través de la aguja en el cuerpo. La composición fluida se puede formular y administrar a un paciente como se describe, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. N° 5.312.519, 4.938.763, 5.702.716, 5.744.153 y 5.990.194; o como se describe en el presente documento. Una vez administrada, el líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible se 45 disipa, el polímero restante se solidifica o gelifica, y se forma una estructura de matriz. El líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible se debería disipar y el polímero debería solidificarse o gelificarse con el fin de atrapar o encapsular el agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo dentro de la matriz.

La liberación del agente bioactivo desde el implante debería seguir las mismas reglas generales de la liberación de un fármaco desde un dispositivo polimérico monolítico. La liberación del agente bioactivo puede verse afectada por 50 el tamaño y la forma del implante, la carga de agente bioactivo dentro del implante, los factores de permeabilidad que implican el agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo, y el polímero en particular y la degradación del polímero. Dependiendo de la cantidad de agente bioactivo seleccionada para la administración, los parámetros anteriores pueden ser ajustados por un experto en la materia de la administración de fármacos para dar la velocidad y la duración de la liberación deseadas.

55 La cantidad de agente bioactivo incorporada en el sistema de administración de liberación sostenida depende del perfil de liberación deseado, de la concentración del agente bioactivo requerida para un efecto biológico y del tiempo durante el que se tiene que liberar el agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo para el tratamiento. No hay límite superior en la cantidad de agente bioactivo incorporada en el sistema de administración de liberación sostenida, a excepción de que haya una viscosidad de la solución o dispersión aceptable para su inyección a través 60 de una aguja de jeringa. El límite inferior de agente bioactivo incorporado en el sistema de administración de liberación sostenida depende de la actividad del agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo, y de la duración necesaria para el tratamiento. En concreto, en una realización, el sistema de administración de liberación sostenida se puede formular para proporcionar una liberación de un mes de agente bioactivo. En dicha realización,

el agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo puede estar preferentemente presente del aproximadamente 0,5 % en peso al aproximadamente 50 % en peso, preferentemente del aproximadamente 1 % en peso al aproximadamente 30 % en peso de la composición. Como alternativa, en otra realización, el sistema de administración de liberación sostenida se puede formular para proporcionar una administración durante tres meses de agente bioactivo. En dicha realización, el agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo puede estar preferentemente presente del aproximadamente 0,5 % en peso al aproximadamente 50 % en peso, preferentemente del aproximadamente 1 % en peso al aproximadamente 30 % en peso de la composición. El implante sólido o de gel formado a partir de la composición fluida debería liberar el agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo contenido dentro de su matriz a una velocidad controlada hasta que el implante se agote de manera eficaz de agente bioactivo.

Adyuvantes y vehículos

El sistema de administración de liberación sostenida puede incluir un modificador de la velocidad de liberación para alterar la velocidad de liberación sostenida de agente bioactivo desde la matriz del implante. El uso de un modificador de la velocidad de liberación puede reducir o aumentar la liberación de agente bioactivo en el intervalo de múltiples órdenes de magnitud (por ejemplo, de 1 a 10 a 100), preferentemente hasta un cambio de diez veces, en comparación con la liberación de agente bioactivo desde una matriz de implante sin el modificador de la velocidad de liberación.

Con la adición de un modificador de la velocidad de liberación hidrófobo, por ejemplo, heptanoato de etilo hidrófobo, al sistema de administración de liberación sostenida y la formación de la matriz del implante mediante la interacción de la composición fluida y el fluido corporal, se puede reducir la velocidad de liberación del agente bioactivo. Los modificadores de la velocidad de liberación hidrófilos, por ejemplo, el polietilenglicol, pueden aumentar la liberación del agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo. Seleccionando de manera apropiada el peso molecular del polímero en combinación con una cantidad eficaz de modificador de la velocidad de liberación, se pueden variar la velocidad de liberación y el grado de liberación de un agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo desde la matriz de implante, por ejemplo, de relativamente rápida a relativamente lenta.

Los modificadores de la velocidad de liberación útiles incluyen, por ejemplo, sustancias orgánicas que sean solubles en agua, miscibles en agua o insolubles en agua (es decir, de hidrófila a hidrófobas).

El modificador de la velocidad de liberación es preferentemente un compuesto orgánico, que se cree que aumenta la flexibilidad y la capacidad de las moléculas del polímero y de otras moléculas para deslizarse entre sí a pesar de estar en estado sólido o muy viscoso. Dicho compuesto orgánico incluye preferentemente una región hidrófoba y una región hidrófila. Se prefiere que un modificador de la velocidad de liberación sea compatible con la combinación de polímero y líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible usado para formular el sistema de administración de liberación sostenida. Se prefiere además que el modificador de la velocidad de liberación sea una sustancia farmacéuticamente aceptable.

Los modificadores de la velocidad de liberación útiles incluyen, por ejemplo, ácidos grasos, triglicéridos, otros compuestos hidrófobos similares, líquidos orgánicos, compuestos plastificantes y compuestos hidrófilos. Los modificadores de la velocidad de liberación adecuados incluyen, por ejemplo, ésteres de ácidos mono-, di- y tricarbónicos tales como acetato de 2-etoxietilo, acetato de metilo, acetato de etilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, ftalato de dibutilo, adipato de dimetilo, succinato de dimetilo, oxalato de dimetilo, citrato de dimetilo, citrato de trietilo, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethyl, triacetato de glicerol, di(n-butil)sebacato, y similares; alcoholes polihidroxilados tales como propilenglicol, polietilenglicol, glicerina, sorbitol y similares; ácidos grasos; triésteres de glicerol tales como triglicéridos, aceite de soja epoxidado y otros aceites vegetales epoxidados; esteroides tales como colesterol; alcoholes tales como alcanoles C₆-C₁₂, 2-etoxietanol y similares. El modificador de la velocidad de liberación se puede usar individualmente o en combinación con otros agentes. Las combinaciones adecuadas de modificadores de la velocidad de liberación incluyen, por ejemplo, glicerina/propilenglicol, sorbitol/glicerina, óxido de etileno/óxido de propileno, butilenglicol/ácido adípico y similares. Los modificadores de la velocidad de liberación preferidos incluyen citrato de dimetilo, citrato de trietilo, heptanoato de etilo glicerina y hexanodiol.

La cantidad de modificador de la velocidad de liberación incluido en la composición fluida debería variar de acuerdo con la velocidad deseada de liberación del agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo desde la matriz del implante. Preferentemente, el sistema de administración de liberación sostenida contiene del aproximadamente 0,5 al aproximadamente 30 %, preferentemente del aproximadamente 5 al aproximadamente 10 % de un modificador de la velocidad de liberación.

También se pueden combinar, opcionalmente, otros adyuvantes sólidos con el sistema de administración de liberación sostenida para actuar como vehículos, especialmente como vehículos de aislamiento. Estos incluyen aditivos o excipientes, por ejemplo, un almidón, sacarosa, lactosa, azúcar de celulosa, manitol, maltitol, dextrano, sorbitol, almidón, agar, alginatos, quitinas, quitosanos, pectinas, goma de tragacanto, goma árabe, gelatinas, colágenos, caseína, albúmina, polímeros o glicéridos sintéticos o semisintéticos y/o polivinilpirrolidona.

Los adyuvantes adicionales pueden incluir aceites, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz y aceite de oliva, así como ésteres de ácidos grasos tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicéridos de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos acetilados. También se incluyen alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico, alcohol hexadecílico, glicerol y propilenglicol. También se pueden usar en las formulaciones éteres, por ejemplo, poli(etilenglicol); hidrocarburos de petróleo, por ejemplo, aceite mineral y vaselina. También se pueden incluir pectinas, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa. Estos compuestos pueden servir como vehículos de aislamiento mediante el recubrimiento del agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo, evitando de ese modo su contacto con el líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible y otros ingredientes de la composición fluida. Como vehículos de aislamiento, estos compuestos también ayudan a reducir el efecto de descarga instantánea asociado con la coagulación de la composición fluida *in situ*.

Opcionalmente, se incluyen otros compuestos, por ejemplo, estabilizadores, agentes antimicrobianos, antioxidantes, modificadores del pH, modificadores de la biodisponibilidad y combinaciones de los mismos. También se pueden incluir emulsionantes y tensioactivos, por ejemplo, ácidos grasos o tensioactivos no iónicos incluyendo aceite polar natural o sintético, ésteres de ácidos grasos, éteres de poliol, y mono-, di- o tri-glicéridos.

El Implante (no reivindicado)

Cuando se forma el implante, este tiene el estado físico de un sólido o un gel. Las realizaciones sólidas pueden ser rígidas, de modo que no se puedan flexionar ni doblar al apretarlas con los dedos, o pueden ser flexibles o poderse doblar de modo que se puedan comprimir o flexionar con respecto a su forma original apretándolas con los dedos (es decir, aplicando poca fuerza). Las realizaciones de gel pueden ser de consistencia gelatinosa y deben fluir bajo presión. El polímero termoplástico funciona como una matriz en estas realizaciones para proporcionar integridad al único cuerpo sólido o de gel y para permitir la liberación controlada del agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo, tras su implantación.

La matriz de polímero termoplástico es preferentemente una matriz sólida, prefiriéndose especialmente que sea microporosa. En una realización de la matriz sólida microporosa, hay un núcleo rodeado de una piel. El núcleo contiene preferentemente poros de diámetros de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 micrómetros. La piel contiene preferentemente poros de diámetros inferiores a los de los poros del núcleo. Además, los poros de la piel son preferentemente de un tamaño tal que la piel es funcionalmente no porosa en comparación con el núcleo.

Dado que todos los componentes del implante son biodegradables o pueden ser arrastrados lejos de la zona del implante por fluido corporal y eliminados del organismo, el implante finalmente desaparece. Por lo general, los componentes del implante completan su biodegradación o desaparición una vez que el agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo se haya liberado, normalmente, por completo. La estructura del polímero termoplástico, su peso molecular, la densidad y la porosidad del implante, y la ubicación en el cuerpo del implante afectan a las velocidades de biodegradación y desaparición.

Por lo general, el implante se forma subcutáneamente en un paciente. Se puede moldear en su sitio tras la inyección por comodidad del paciente. Normalmente, el volumen del implante puede estar entre aproximadamente 0,25 ml y aproximadamente 3 ml de tamaño.

Uso terapéutico

En general, mediante la administración de las composiciones fluidas, se puede tratar cualquier enfermedad que se pueda mejorar, tratar, curar o prevenir mediante la administración de un agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo.

Dosis

La cantidad de composición fluida administrada normalmente debería depender de las propiedades deseadas del implante de liberación controlada. Por ejemplo, la cantidad de composición fluida puede influir en el tiempo durante el que el agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo se libere desde el implante de liberación controlada. En concreto, en una realización, la composición se puede usar para formular un sistema de administración de un mes de agente bioactivo. En dicha realización, se pueden administrar de aproximadamente 0,20 ml a aproximadamente 2,0 ml de la composición fluida. Como alternativa, en otra realización, la composición se puede usar para formular un sistema de administración de tres meses de agente bioactivo. En dicha realización, se pueden administrar de aproximadamente 0,75 ml a aproximadamente 1,0 ml de la composición fluida.

La cantidad de agente bioactivo de la composición fluida y del implante resultante debería depender de la enfermedad que se vaya a tratar, de la duración deseada y del perfil de biodisponibilidad del implante. En general, la cantidad eficaz debería ser decisión del médico que se encuentre a cargo del paciente. El volumen de inyección de la composición fluida típica debería variar de 0,2 a 2,0 ml por implante. La formulación polimérica debería ser el factor principal para la obtención de una liberación sostenida más prolongada, como se ha tratado anteriormente.

A continuación, se debería ilustrar la invención con los siguientes ejemplos.

Ejemplos

5 El sistema de administración de fármacos ATRIGEL[®] es un sistema de administración polimérico biodegradable que se puede inyectar en forma de líquido. Tras la inyección de la formulación, el polímero se solidifica encapsulando el fármaco. Cuando comienza el proceso de biodegradación, el fármaco se libera lentamente. La velocidad de liberación de los fármacos de este tipo de sistema de administración se puede controlar mediante el tipo y el peso molecular del polímero y la carga de fármaco del producto constituido. Por lo tanto, el sistema se puede adaptar para satisfacer las necesidades del paciente.

10 El sistema de administración ATRIGEL[®] se usa actualmente en los productos aprobados por la FDA ELIGARD[™] (formulaciones de depósito subcutáneo de acetato de leuprolida de uno, tres y cuatro meses) y ATRIDOX[®] (hiclato de doxiciclina aplicado a la bolsa periodontal). Los estudios clínicos y la experiencia posterior a la comercialización con estos productos demuestran que el propio sistema de administración ATRIGEL[®] es bien tolerado y proporciona una liberación constante y sostenida del fármaco incorporado en el período de dosificación designado.

15 A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de reacción, etcétera, usados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones deben entenderse como modificados, en todos los casos, por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la siguiente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretendan obtener mediante la presente invención. Por lo menos, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico se debe interpretar, al menos, a la luz del número de dígitos significativos indicado y mediante la aplicación de las técnicas de redondeo habituales.

25 A pesar de que los intervalos y los parámetros numéricos que exponen el amplio alcance de la invención son aproximaciones, los valores numéricos expuestos en los ejemplos específicos se presentan lo más exactamente posible. Cualquier valor numérico, sin embargo, puede contener intrínsecamente determinados errores generados necesariamente por la desviación estándar encontrada en sus respectivas mediciones de los ensayos.

Lista de abreviaturas y definiciones de términos

90/10	Proporción en peso del láctido con respecto al glicólido en el polímero.
ATRIGEL [®]	Denominación general dada a una solución preparada mediante la disolución de polímeros de poli(láctido-co-glicólido) en un disolvente biocompatible (normalmente, NMP).
Máx	máximo
mg	miligramo
Mín	mínimo
min	minuto
ml	mililitro
PM	peso molecular
NMP	N-metil-2-pirrolidona
PEG	polietilenglicol
PLA	poliláctido
PLG	poli(láctido-co-glicólido) con grupo terminal de metilo
PLC	poli(láctido-co-caprolactona)
PLGH	poli(DL-láctido-co-glicólido) con un grupo terminal de ácido carboxílico
PLGHp	poli(DL-láctido-co-glicólido) con un grupo de ácido carboxílico libre en al menos un extremo de cada cadena polimérica que se ha purificado mediante un procedimiento de precipitación en disolvente/no disolvente.
TA	temperatura ambiente

Ejemplo 1

Preparación de lactilactato de etilo

5 El presente procedimiento se modificó ligeramente con respecto al de la patente de EE.UU. N° 2.371.281. Se calentaron 200 mililitros (ml) de etanol anhidro, 72 gramos (g) de DL-láctido y una cantidad traza (aproximadamente 0,01 gramos) de ácido bencenosulfónico bajo un condensador de reflujo en condiciones anhidras a 75 °C durante veinticuatro horas. Se retiró el exceso de etanol por destilación y se destiló fraccionadamente el residuo a presión reducida. La primera fracción se destiló a 40-110 °C a 1,33 kPa, creyéndose que contenía principalmente etanol. La segunda fracción se destiló a 110-120 °C a 1,33 kPa, creyéndose que contenía etanol y lactilactato de etilo. En este momento, se detuvo la destilación. Se aisló la mezcla de reacción que quedaba en el matraz, se ensayó por espectroscopia de masas-cromatografía de gases (EMCG), y se encontró que consistía principalmente en lactilactato de etilo.

Ejemplo 2

Preparación de etil(glicoliloilo)acetato

15 El presente procedimiento se modificó ligeramente con respecto al de la patente de EE.UU. N° 2.371.281. Se calentaron 200 mililitros (ml) de etanol anhidro, 72 gramos (g) de glicólido y una cantidad traza (aproximadamente 0,01 gramos) de ácido bencenosulfónico bajo un condensador de reflujo en condiciones anhidras a 75 °C durante veinticuatro horas. Se retiró el exceso de etanol por destilación. Se aisló la mezcla de reacción que quedaba en el matraz, se ensayó por espectroscopia de masas-cromatografía de gases (EMCG), y se encontró que consistía principalmente en etil(glicoliloilo)acetato.

Ejemplo 3

Preparación de lactilactato de *n*-propilo

25 El presente procedimiento se modificó ligeramente con respecto al de la patente de EE.UU. N° 2.371.281. Se calentaron 200 mililitros (ml) de *n*-propanol, 72 gramos (g) de DL-láctido y una cantidad traza (aproximadamente 0,01 gramos) de ácido bencenosulfónico bajo un condensador de reflujo en condiciones anhidras a 75 °C durante veinticuatro horas. Se aisló la mezcla de reacción que quedaba en el matraz, se ensayó por espectroscopia de masas-cromatografía de gases (EMCG), y se encontró que consistía principalmente en lactilactato de *n*-propilo.

Ejemplo 4

Preparación de mezcla de 2-hidroxipropil-lactilactato y 1-metil-2-hidroxipropil-lactilactato

30 El presente procedimiento se modificó ligeramente con respecto al de la patente de EE.UU. N° 2.371.281. Se calentaron 200 mililitros (ml) de 1,2-propanodiol, 72 gramos (g) de DL-láctido y una cantidad traza (aproximadamente 0,01 gramos) de ácido bencenosulfónico bajo un condensador de reflujo en condiciones anhidras a 75 °C durante veinticuatro horas. Se aisló la mezcla de reacción que quedaba en el matraz, se ensayó por espectroscopia de masas-cromatografía de gases (EMCG), y se encontró que consistía principalmente en una mezcla de 2-hidroxipropil-lactilactato y 1-metil-2-hidroxipropil-lactilactato.

Ejemplo 5

Preparación general de lactilactato de etilo con protecciones terminales de acetilo

40 Se añade el lactilactato de etilo (1 mol), preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1, gota a gota con agitación y en condiciones anhidras y atmósfera inerte a cloruro de acetilo (2,2 mol) en piridina anhidra a 0 °C. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se trata la reacción de la manera habitual, proporcionando lactilactato de etilo con protecciones terminales de acetilo.

Ejemplo 6

Preparación de etil(glicoliloilo)acetato con protecciones terminales de acetilo

45 Se añade el etil(glicoliloilo)acetato (1 mol), preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 2, gota a gota con agitación y en condiciones anhidras y atmósfera inerte a cloruro de acetilo (2,2 mol) en piridina anhidra a 0 °C. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se trata la reacción de la manera habitual, proporcionando etil(glicoliloilo)acetato con protecciones terminales de acetilo.

Ejemplo 7

Preparación de lactilactato de *n*-propilo con protecciones terminales de acetilo

5 Se añade el lactilactato de *n*-propilo (1 mol), preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 3, gota a gota con agitación y en condiciones anhidras y atmósfera inerte a cloruro de acetilo (2,2 mol) en piridina anhidra a 0 °C. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se trata la reacción de la manera habitual, proporcionando lactilactato de *n*-propilo con protecciones terminales de acetilo.

Ejemplo 8

Preparación de la mezcla de 2-hidroxiopropil-lactilactato con protecciones terminales de acetilo y 1-metil-2-hidroxiopropil-lactilactato con protecciones terminales de acetilo

10 Se añade la mezcla de 2-hidroxiopropil-lactilactato y 1-metil-2-hidroxiopropil-lactilactato (1 mol), preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 4, gota a gota con agitación y en condiciones anhidras y atmósfera inerte a cloruro de acetilo (2,2 mol) en piridina anhidra a 0 °C. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se trata la reacción de la manera habitual, proporcionando una mezcla de 2-hidroxiopropil-lactilactato con protecciones terminales de acetilo y 1-metil-2-hidroxiopropil-lactilactato con protecciones terminales de acetilo.

Ejemplo 9

Preparación de lactilactato de etilo con protecciones terminales de propionilo

20 Se añade el lactilactato de etilo (1 mol), preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1, gota a gota con agitación y en condiciones anhidras y atmósfera inerte a cloruro de propionilo (2,2 mol) en piridina anhidra a 0 °C. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se trata la reacción de la manera habitual, proporcionando lactilactato de etilo con protecciones terminales de propionilo.

Ejemplo 10

Preparación de etil(glicoliloixi)acetato con protecciones terminales de propionilo

25 Se añade el etil(glicoliloixi)acetato (1 mol), preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 2, gota a gota con agitación y en condiciones anhidras y atmósfera inerte a cloruro de propionilo (2,2 mol) en piridina anhidra a 0 °C. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se trata la reacción de la manera habitual, proporcionando etil(glicoliloixi)acetato con protecciones terminales de propionilo.

Ejemplo 11

Preparación de lactilactato de *n*-propilo con protecciones terminales de propionilo

30 Se añade el lactilactato de *n*-propilo (1 mol), preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 3, gota a gota con agitación y en condiciones anhidras y atmósfera inerte a cloruro de propionilo (2,2 mol) en piridina anhidra a 0 °C. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se trata la reacción de la manera habitual, proporcionando lactilactato de *n*-propilo con protecciones terminales de propionilo.

Ejemplo 12

35 Preparación de la mezcla de 2-hidroxiopropil-lactilactato con protecciones terminales de propionilo y 1-metil-2-hidroxiopropil-lactilactato con protecciones terminales de propionilo

40 Se añade la mezcla de 2-hidroxiopropil-lactilactato y 1-metil-2-hidroxiopropil-lactilactato (1 mol), preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 4, gota a gota con agitación y en condiciones anhidras y atmósfera inerte a cloruro de propionilo (2,2 mol) en piridina anhidra a 0 °C. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se trata la reacción de la manera habitual, proporcionando una mezcla de 2-hidroxiopropil-lactilactato con protecciones terminales de propionilo y 1-metil-2-hidroxiopropil-lactilactato con protecciones terminales de propionilo.

Ejemplo 13

Preparación de lactilactato de etilo con protecciones terminales de butirilo

45 Se añade el lactilactato de etilo (1 mol), preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 1, gota a gota con agitación y en condiciones anhidras y atmósfera inerte a cloruro de butirilo (2,2 mol) en piridina anhidra a 0 °C. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se trata la reacción de la manera habitual, proporcionando lactilactato de etilo con protecciones terminales de butirilo.

Ejemplo 14

Preparación de etil(glicoliloixi)acetato con protecciones terminales de butirilo

5 Se añade el etil(glicoliloixi)acetato (1 mol), preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 2, gota a gota con agitación y en condiciones anhidras y atmósfera inerte a cloruro de butirilo (2,2 mol) en piridina anhidra a 0 °C. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se trata la reacción de la manera habitual, proporcionando etil(glicoliloixi)acetato con protecciones terminales de butirilo.

Ejemplo 15

Preparación de lactilactato de *n*-propilo con protecciones terminales de butirilo

10 Se añade el lactilactato de *n*-propilo (1 mol), preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 3, gota a gota con agitación y en condiciones anhidras y atmósfera inerte a cloruro de butirilo (2,2 mol) en piridina anhidra a 0 °C. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se trata la reacción de la manera habitual, proporcionando lactilactato de *n*-propilo con protecciones terminales de butirilo.

Ejemplo 16

15 Preparación de la mezcla de 2-hidroxiopropil-lactilactato con protecciones terminales de butirilo y 1-metil-2-hidroxiopropil-lactilactato con protecciones terminales de butirilo

20 Se añade la mezcla de 2-hidroxiopropil-lactilactato y 1-metil-2-hidroxiopropil-lactilactato (1 mol), preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 4, gota a gota con agitación y en condiciones anhidras y atmósfera inerte a cloruro de butirilo (2,2 mol) en piridina anhidra a 0 °C. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se trata la reacción de la manera habitual, proporcionando una mezcla de 2-hidroxiopropil-lactilactato con protecciones terminales de butirilo y 1-metil-2-hidroxiopropil-lactilactato con protecciones terminales de butirilo.

25 Las concentraciones, las cantidades, los porcentajes, los períodos de tiempo, etc., de los diversos componentes, o el uso o los efectos de los diversos componentes de la presente invención, incluyendo, pero sin limitación, la composición fluida, los implantes, las indicaciones de reducción de los síntomas de las afecciones y los períodos de tiempo de tratamiento, a menudo se presentan en un formato de intervalo o de umbral de referencia a lo largo del presente documento. La descripción en formato de intervalo o de umbral de referencia se emplea simplemente por comodidad y brevedad, y no se ha de interpretar como una limitación inflexible del alcance de la invención. Por consiguiente, se ha de considerar que la descripción de un intervalo o umbral de referencia tiene desvelados específicamente todos los posibles subintervalos, así como los valores numéricos individuales de ese intervalo o situados por encima de ese umbral de referencia. Por ejemplo, se ha de considerar que la descripción del

30 aproximadamente 0,5 % en peso al aproximadamente 50 % en peso de un agente bioactivo tiene desvelados específicamente subintervalos tales como del aproximadamente 0,75 % en peso al aproximadamente 45 % en peso, del aproximadamente 1 % en peso al aproximadamente 30 % en peso, del aproximadamente 5 % en peso al aproximadamente 20 % en peso, etcétera, así como los números individuales de ese intervalo, tales como

35 aproximadamente 5 % en peso, aproximadamente 10 % en peso, aproximadamente 30 % en peso, etc. Esta interpretación se aplica independientemente de la amplitud del intervalo o del umbral de referencia y en todos los contextos de la presente divulgación.

Todas las patentes y publicaciones a las que se hace referencia o que se mencionan en el presente documento indican los niveles de habilidad de los expertos en la materia a la que pertenece la invención.

40 Los procedimientos y las composiciones específicos descritos en el presente documento son representativos de las realizaciones preferidas y son ilustrativos, y no pretenden ser limitaciones del alcance de la invención. A los expertos en la materia, se les ocurrirán otros objetos, aspectos y realizaciones al considerar la presente memoria descriptiva, y se incluyen dentro del espíritu de la invención según lo definido por el alcance de las reivindicaciones. Será muy evidente para un experto en la materia que se pueden realizar diversas sustituciones y modificaciones en la invención desvelada en el presente documento sin apartarse del alcance ni del espíritu de la invención. La invención

45 que se describe de manera ilustrativa en el presente documento se puede poner en práctica adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, que no se desvele específicamente en el presente documento como esencial. Los procedimientos y procesos descritos de manera ilustrativa en el presente documento se pueden poner en práctica adecuadamente con un orden diferente de las etapas, y no se limitan necesariamente a los órdenes de las etapas indicados en el presente documento o en las reivindicaciones.

50

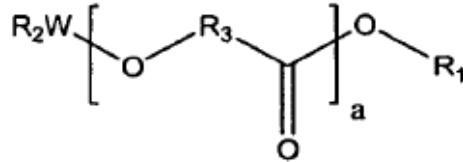
REIVINDICACIONES

1. Una composición fluida que comprende:

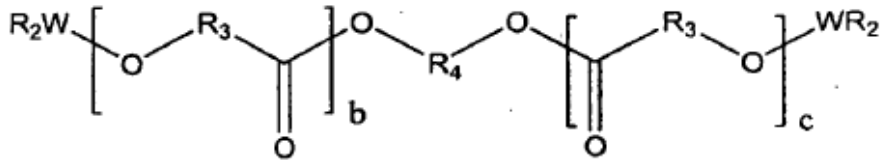
un polímero de poliéster termoplástico biodegradable que es al menos sustancialmente insoluble en fluido corporal;

5 un líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible; y
un agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo,

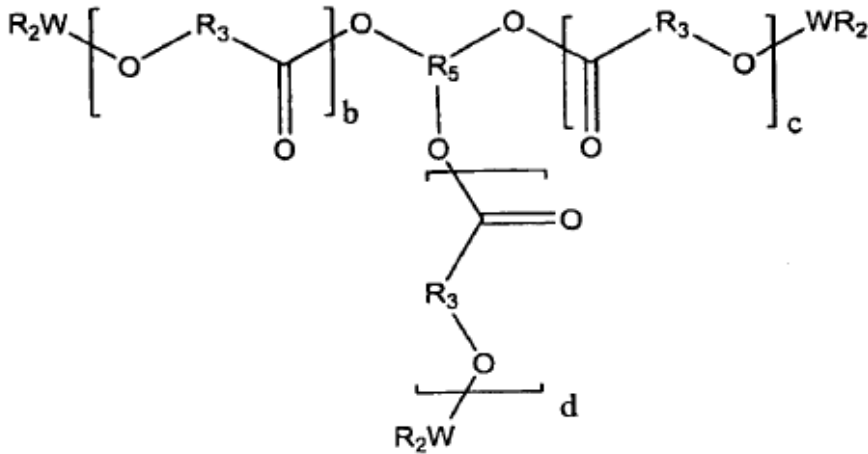
en la que el líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible es de fórmula I, II, III, IV o V:



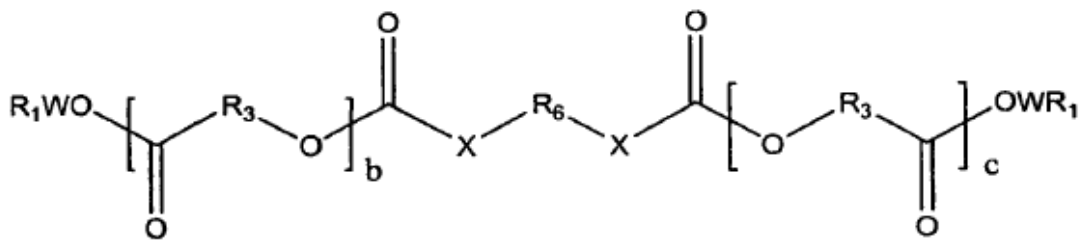
I



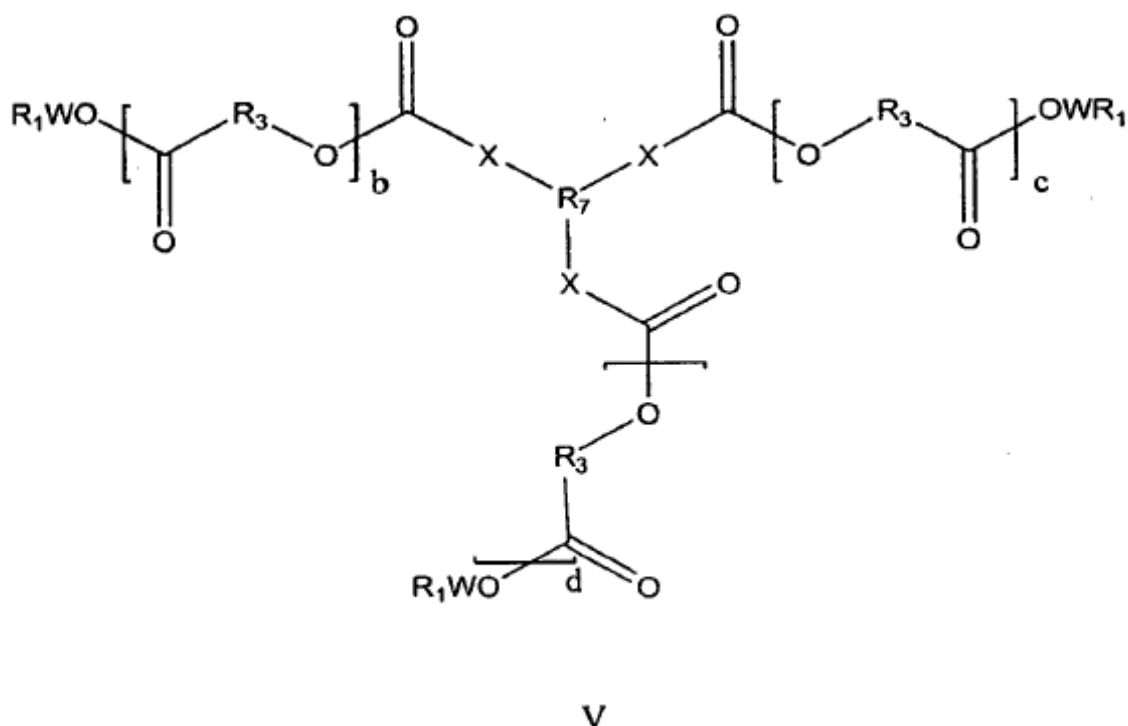
II



III



IV



en las que:

cada R_1 es, de manera independiente, alquilo (C_1-C_{12}) o alquiléster (C_1-C_{12}) alquilencarboxílico (C_1-C_{12});
 cada R_2 es, de manera independiente, alquilo (C_1-C_{12}), carbonil-alquilo (C_1-C_{12}) o alquiléster (C_1-C_{12}) carboxílico;
 5 cada R_3 es, de manera independiente, alquileno (C_1-C_{12});
 R_4 es alquileno (C_1-C_{12}), carbonil-alquilcarbonilo (C_1-C_{12}) o cicloalcadiílo (C_3-C_{12});
 R_5 es alcatriílo (C_1-C_{12}) o cicloalcatriílo (C_3-C_{12});
 R_6 es alquileno (C_1-C_{12}), alquino (C_1-C_{12}), cicloalcadiílo (C_3-C_{12}), alcatriílo (C_1-C_{12}) o cicloalcatriílo (C_3-C_{12});
 10 R_7 es alquileno (C_1-C_{12}) o alcatriílo (C_1-C_{12}),
 X está ausente o es oxígeno;
 W está ausente, o es carbonilo o carboniloxi; y
 cualquier alquilo o alquileno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono
 con uno o más oxo, halógeno, nitro, ciano, alquilo (C_1-C_{12}), alcoxi (C_1-C_6), trifluorometilo, y estar opcionalmente
 interrumpido en el carbono con uno o más oxi, imino o tio, y estar opcionalmente parcialmente insaturado; y
 15 cada a, b, c y d es, de manera independiente, 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

2. La composición fluida de la reivindicación 1, en la que:

cada R_1 es, de manera independiente, $-(CH_2)_mCH_3$, $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_mO(CH_2)_nCH_3$,
 $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_mOCOCH_3$, $-CH_2COOY$, $-CH(CH_3)COOY$, $-CH_2CH_2COOY$, $-CH_2CH_2CH_2COOY$,
 20 $-CH_2CH_2CH_2CH_2COOY$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2COOY$, $-CH_2CH(CH_3)Y$ o $-(cicloC_6H_{11})$, en las que cada m y n es, de
 manera independiente, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; preferentemente, en las que cada R_1 es, de manera independiente, -
 CH_3 , $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_4CH_3$, $-(CH_2)_5CH_3$, $-(CH_2)_6CH_3$, $-(CH_2)_7CH_3$,
 $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_2OCH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_2OCOCH_3$;
 cada R_2 es, de manera independiente, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_6CH_3$, $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_6OCH_3$,
 25 $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_6OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_6OCOCH_3$, $-COCH_3$, $-CO(CH_2)_6CH_3$, $-COO(CH_2)_6CH_3$ o
 $-CO(OCH_2CH_2)_6CH_3$, en las que o es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; preferentemente, en las que cada R_2 es, de manera
 independiente, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_4CH_3$, $-(CH_2)_5CH_3$, $-(CH_2)_6CH_3$, $-(CH_2)_7CH_3$,
 $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_2OCH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_2OCOCH_3$;
 cada R_3 es, de manera independiente, $-(CH_2)_p-$, $-CH(CH_3)-$, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2-$, $-(CH(CH_3)CH_2)-$ o $-(CH(CH_2CH_3)CH_2)-$
 30 , en las que p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; preferentemente, en las que cada R_3 es, de manera independiente, $-CH_2-$,
 $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_7-$, $-CH(CH_3)-$, $-(CH(CH_3)CH_2)-$, $-(CH(CH_2CH_3)CH_2)-$ o
 $-(CH_2CH_2OCH_2)-$;
 R_4 es $-(CH_2)_q-$, $-CO(CH_2)_qCO-$, $-(CH_2CH_2O)_qCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-(CH_2)_qCH(CH_3)-$, $-(CH_2)_qO)_q$,
 $-CH_2CH(Y)CH_2-$, ciclohexan-1,2-diílo, ciclohexan-1,3-diílo o ciclohexan-1,4-diílo, en las que q es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;
 35 preferentemente, R_4 es $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-COCH_2CO-$, $-CO(CH_2)_2CO-$, $-CO(CH_2)_3CO-$,
 $-CO(CH_2)_4CO-$, $-CO(CH_2)_5CO-$, $-CO(CH_2)_6CO-$, $CO(CH_2)_7CO-$, $-CO(CH_2)_8CO-$, $-(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$,
 $-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_2-$, $-(CH_2CH_2O)_4CH_2CH_2-$, $-(CH_2CH_2O)_5CH_2CH_2-$, $-(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$ o -

CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-;

R₅ es (-CH₂)₂CH-, (-CH₂)₃CCH₃, (-CH₂)₃CCH₂CH₃ o 1,2,6-hexanotriilo; preferentemente, R₅ es (-CH₂)₂CH-;

R₆ es -CH=CH-, -(CH₂)_r-, -O(CH₂CH₂O)_r-, en las que r es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; preferentemente, R₆ es -CH=CH-,

-(CH₂)_r-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇-, -(CH₂)₈-, -O(CH₂CH₂O)-, -O(CH₂CH₂O)₂-,

5 -O(CH₂CH₂O)₃-, -O(CH₂CH₂O)₄-, -O(CH₂CH₂O)₅- o -O(CH₂CH₂O)₆-;

R₇ es (-CH₂)₂CH-, (-CH₂)₂COH-, (-CH₂)(-CHOH)CH-, (-CH₂)(-CO)CH- o (-CH₂)(-CH=C-); preferentemente R₇ es (-

CH₂)₂CH-, (-CH₂)₂COH-, (-CH₂)(-CHOH)CH-, (-CH₂)(-CO)CH- o (-CH₂)(-CH=C-);

X está ausente o es oxígeno;

W está ausente, o es carbonilo o carboniloxi;

10 Y es -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇ o -C₄H₉; y

preferentemente, cada a, b, c y d es, de manera independiente, 1, 2, 3 o 4.

3. La composición fluida de la reivindicación 1, en la que el líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible está presente del 10 % en peso al 90 % en peso de la composición.

15 4. La composición fluida de la reivindicación 1, en la que el polímero de poliéster termoplástico biodegradable es un poliéster de uno o más ácidos hidroxicarboxílicos C₂ a C₁₀, un poliéster de una combinación de uno o más dioles C₂ a C₁₂ y uno o más ácidos dicarboxílicos C₃ a C₁₂, un poliéster de una combinación de uno o más trioles C₃ a C₁₂ y uno o más ácidos dicarboxílicos C₃ a C₁₂, o una combinación de los mismos.

20 5. La composición fluida de la reivindicación 4, en la que, opcionalmente, el ácido o los ácidos hidroxicarboxílicos están en forma de dímeros; o en la que el poliéster es un poliláctido, un poliglicólido, una policaprolactona, un copolímero de los mismos, un terpolímero de los mismos o una combinación de los mismos; o en la que el poliéster termoplástico biodegradable es un poli(DL-láctido-co-glicólido) 50/50, 55/45, 65/35, 75/25, 85/15, 90/10 o 95/5 que tiene un grupo terminal carboxi o es un poli(DL-láctido-co-glicólido) 50/50, 55/45, 65/35, 75/25, 85/15, 90/10 o 95/5 sin un grupo terminal carboxi y, opcionalmente, el poliéster sin un grupo terminal carboxilo está extendido con un diol C₂ a C₁₂; o en la que el polímero de poliéster termoplástico biodegradable está presente del 0 % en peso al 95 % en peso y, opcionalmente, el poliéster termoplástico biodegradable tiene un peso molecular medio de 10.000 a 45.000 Da.

30 6. La composición fluida de la reivindicación 1, en la que el agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo comprende una hormona, un inmunomodulador, un inmunosupresor, un antibiótico, un citostático, un diurético, un agente gastrointestinal, un agente cardiovascular, un producto neurofarmacéutico o una combinación de los mismos; o en la que el agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo comprende leuprolida, octreotida, brimonidina, latanoprost, ácido de latanoprost, travoprost, ácido de travoprost, brinzolamida, dorzolamida, betaxolol, terbinafina, risperidona, rapamicina, o una combinación de los mismos, en la que, opcionalmente, el agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo está presente del 0,1 % en peso al 50 % en peso de la composición.

35 7. La composición fluida de la reivindicación 1, que comprende además un líquido orgánico aprótico polar biocompatible que comprende *N*-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, carbonato de propileno, caprolactama, triacetina o cualquier combinación de los mismos.

40 8. La composición fluida de la reivindicación 1 que es una formulación subcutánea inyectable y, opcionalmente, tiene un volumen de 0,20 ml a 2,0 ml, estando preferentemente formulada para la administración de aproximadamente una vez al mes.

9. La composición fluida de la reivindicación 1, en la que el polímero de poliéster termoplástico biodegradable es un homopolímero, un copolímero o un terpolímero de unidades monoméricas de repetición enlazadas por grupos éster.

10. Un procedimiento de formación de una composición fluida de la reivindicación 1 para su uso como un implante de liberación controlada, que comprende la etapa de mezclar, en cualquier orden:

45 un polímero de poliéster termoplástico biodegradable que es al menos sustancialmente insoluble en medio acuoso o fluido corporal;

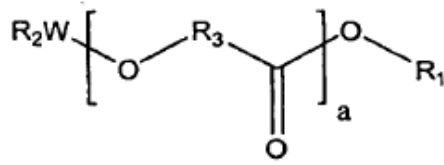
un líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible; y

un agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo,

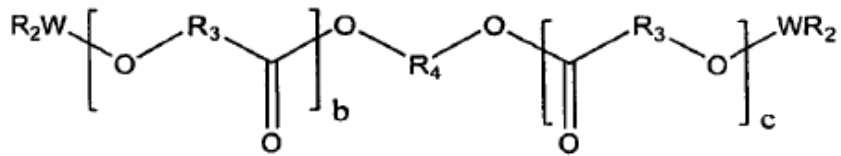
en el que el mezclado se realiza durante un período de tiempo suficiente eficaz para formar la composición fluida

50 para su uso como un implante de liberación controlada,

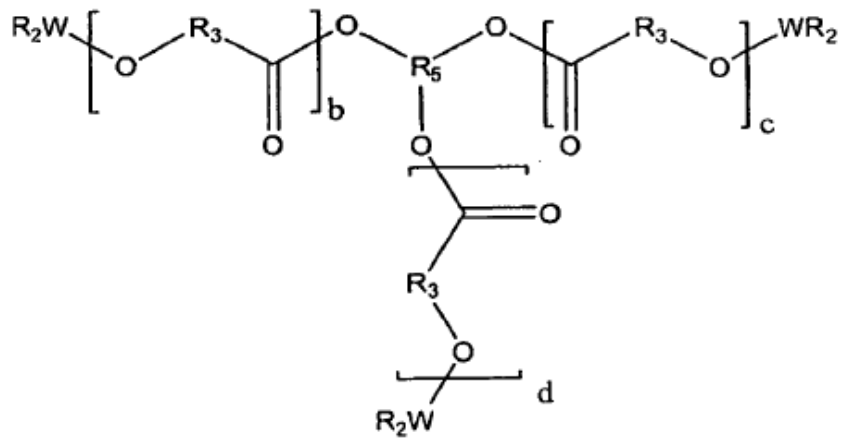
en el que el líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible es de fórmula I, II, III, IV o V:



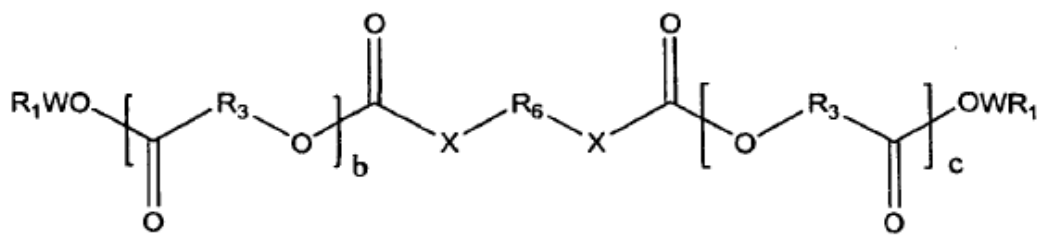
I



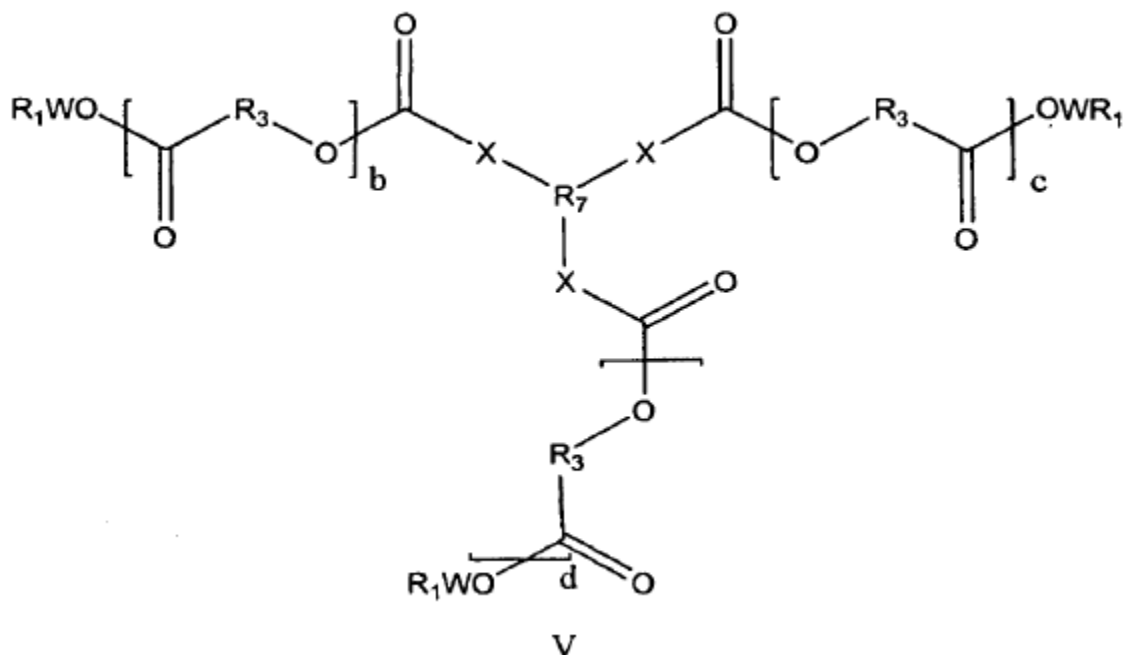
II



III



IV



en las que:

- cada R_1 es, de manera independiente, alquilo (C_1-C_{12}) o alquiléster (C_1-C_{12}) alquilencarboxílico (C_1-C_{12});
 cada R_2 es, de manera independiente, alquilo (C_1-C_{12}), carbonil-alquilo (C_1-C_{12}) o alquiléster (C_1-C_{12}) carboxílico;
 5 cada R_3 es, de manera independiente, alquileno (C_1-C_{12});
 R_4 es alquileno (C_1-C_{12}), carbonil-alquilcarbonilo (C_1-C_{12}) o cicloalcadiilo (C_3-C_{12});
 R_5 es alcatriilo (C_1-C_{12}) o cicloalcatriilo (C_3-C_{12});
 R_6 es alquileno (C_1-C_{12}), alquino (C_1-C_{12}), cicloalcadiilo (C_3-C_{12}), alcatriilo (C_1-C_{12}) o cicloalcatriilo (C_3-C_{12});
 10 R_7 es alquileno (C_1-C_{12}) o alcatriilo (C_1-C_{12}),
 X está ausente o es oxígeno;
 W está ausente, o es carbonilo o carboniloxi; y
 cualquier alquilo o alquileno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono
 con uno o más oxo, halógeno, nitro, ciano, alquilo (C_1-C_{12}), alcoxi (C_1-C_6), trifluorometilo, y estar opcionalmente
 interrumpido en el carbono con uno o más oxo, imino o tio, y estar opcionalmente parcialmente insaturado; y
 15 cada a, b, c y d, e, f, g, h e i es, de manera independiente, 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el polímero de poliéster termoplástico biocompatible y el
 líquido oligomérico protegido terminalmente biocompatible son mezclados entre sí para formar una mezcla, y la
 mezcla se mezcla con el agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo para formar la composición
 fluida; o en el que el agente bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo comprende una hormona, un
 20 inmunomodulador, un inmunosupresor, un antibiótico, un citostático, un diurético, un agente gastrointestinal, un
 agente cardiovascular, un producto neurofarmacéutico o una combinación de los mismos; o en el que el agente
 bioactivo, un metabolito o un profármaco del mismo comprende leuprolida, octreotida, brimonidina, latanoprost, ácido
 de latanoprost, travoprost, ácido de travoprost, brinzolamida, dorzolamida, betaxolol, terbinafina, risperidona,
 rapamicina, o una combinación de los mismos; o que comprende además la adición de un líquido aprótico polar
 25 biocompatible que comprende *N*-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, carbonato
 de propileno, caprolactama, triacetina o una combinación de los mismos.

12. La composición fluida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en una formulación
 farmacéutica, preferentemente, en la que la formulación farmacéutica comprende una hormona, un
 inmunomodulador, un inmunosupresor, un antibiótico, un citostático, un diurético, un agente gastrointestinal, un
 30 agente cardiovascular o un producto neurofarmacéutico, o cualquier combinación de los mismos.