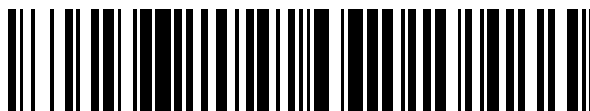


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 929**

51 Int. Cl.:

C09K 8/58 (2006.01)

C09K 8/62 (2006.01)

C09K 8/60 (2006.01)

C10M 151/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.09.2010 PCT/US2010/049530**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2011 WO11035264**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2010 E 10817989 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017 EP 2478066**

54 Título: **Polímeros tribloque bab que tienen características de liberación mejoradas**

30 Prioridad:

18.09.2009 US 243776 P

16.10.2009 US 275716 P

16.10.2009 US 580747

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
26.07.2017

73 Titular/es:

**PROTHERICS MEDICINES DEVELOPMENT
LIMITED (100.0%)**

**5 Fleet Place
London EC4M 7RD, GB**

72 Inventor/es:

**FOWERS, KIRK, D.;
RATHI, RAMESH y
PIAO, AI-ZHI**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 626 929 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

Polímeros tribloque bab que tienen características de liberación mejoradas

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- La presente invención se refiere a copolímeros de bloques BAB biodegradables y bioabsorbibles que exhiben propiedades de gelificación térmica inversa tras la exposición a temperaturas elevadas, tales como tras exposición a la temperatura corporal justo antes de o en el momento de la administración. Los polímeros divulgados se usan ventajosamente, por ejemplo, en la administración parenteral de fármacos.

Descripción de la técnica relacionada

- Copolímeros de bloques biodegradables que exhiben gelificación térmica inversa se divulgan en las patentes de Estados Unidos No. 6.201.072; 6.117.949; y 6.004.573 de Rath y col. y 5.702.717 de Cha t col. Estas composiciones de polímero existen como una solución líquida a bajas temperaturas, a continuación forman de forma reversible geles a temperaturas fisiológicamente relevantes, y proporcionan buenas características de liberación de fármacos. Estas composiciones incluyen copolímeros de bloques de tipo ABA o BAB biodegradables que tienen un peso molecular promedio en peso de entre aproximadamente 2000 y 4990, e incluyen de aproximadamente el 51 al 83% en peso de un bloque de polímero A hidrófobo que comprende un poliéster biodegradable y de aproximadamente el 17 al 49% en peso de un bloque de polímero B hidrófilo compuesto por polietilenglicol. Las patentes de Estados Unidos No. 7.018.645 y 7.135.190 de Piao y col., divulgan mezclas de copolímeros tribloque que exhiben propiedades de gelificación térmica inversa similares.

- Las patentes de Rath divulgan copolímeros de bloque BAB que tienen propiedades de gelificación térmica inversa. De acuerdo con la patente '949, se sintetizaron copolímeros tribloque BAB usando el mismo bloque B de PEG en ambos extremos ($M_w=550$) pero variando el contenido de poli(láctida) y/o poli(glicólido). El PEG y el PLGA se acoplaron entre sí mediante enlaces éster, uretano, o una combinación de enlaces éster y uretano. Los copolímeros de bloques BAB anteriores descritos en las patentes de Rath tenían un peso molecular promedio en peso M_w que variaba entre 2000 y 4990. La siguiente tabla enumera características de los copolímeros tribloque BAB divulgados en las patentes de Rath:

Copolímeros de bloques BAB con			
Propiedades de gelificación térmica inversa			
Peso molecular promedio en peso mediante GPC	% en peso de bloques A	PLA:PGA (relación molar)	Gelificación térmica inversa
4140	70	78:22	Sí
4270	72	78:22	Sí
4580	73	78:22	Sí
4510	73	72:28	Sí

- Todos los copolímeros tribloque PEG-PLGA-PEG enumerados en la tabla anterior poseían propiedades de gelificación térmica inversa. Las temperaturas de transición sol/gel para los polímeros tribloque anteriores fueron 36, 34, 30 y 26°C respectivamente. Mientras que las patentes de Rath demostraron buenas características de liberación de fármacos para copolímeros tribloque ABA que tienen un peso molecular promedio en peso M_w en el intervalo de 2000 - 4990 Daltons, las patentes de Rath no caracterizaron las características de liberación de los copolímeros tribloque BAB divulgados. Adicionalmente, no se investigaron características de liberación con respecto a compuestos hidrófilos. Se ha descubierto que las características de liberación de composiciones de copolímero tribloque anteriores para agentes activos hidrófilos no son adecuadas para muchas aplicaciones de liberación controlada.
- El documento EP 1 555 278 divulga un copolímero multibloque biodegradable, que comprende dos segmentos hidrolizables diferentes derivados de dos pre-polímeros diferentes A y B, donde los pre-polímeros A y B o pre-polímeros tribloque ABA y BAB están enlazados mediante un extensor de cadena multifuncional, y donde el copolímero tiene una temperatura de transición vítrea máxima de 37°C (T_g) en condiciones fisiológicas.

El documento WO 99/18142 divulga un polímero tribloque ABA o BAB biodegradable y soluble en agua compuesto por una cantidad principal de un polímero hidrófobo compuesto por un copolímero de poli(lactida-co-glicólido) o polímero de poli(lactida) como los bloques A y una cantidad secundaria de bloque B de polímero de polietilenglicol hidrófilo, que tiene un peso molecular promedio en peso global de entre aproximadamente 2000 y 4990.

El documento CN 101 333 294 divulga un copolímero tribloque de tipo ABA o BAB con la fórmula general de PL(G)Z-1A-PEG-PL(G)Z-1A, o PEG-PL(G)Z-1A-PEG; donde z es el número entero 1 o 2.

10 El documento CN 1 958 074 divulga un hidrogel sensible a temperatura inyectable con alta afinidad por medicamentos tanto hidrófobos como hidrófilos.

El documento CN 1 916 050 divulga un hidrogel de copolímero tribloque de poli(lactida-glicólido-p-dioxanona)-polietilenglicol sensible a temperatura e inyectable y su sistema de liberación controlada.

15

Resumen de la presente invención

Se han desarrollado nuevos copolímeros tribloque BAB reconstituibles que exhiben propiedades de gelificación térmica inversa y que tienen características de liberación de fármacos mejoradas, particularmente para agentes activos hidrófilos. Se ha descubierto sorprendentemente que los copolímeros tribloque BAB de la presente invención son ventajosos con respecto a copolímeros tribloque ABA para proporcionar una composición polimérica termorreversible de liberación controlada, particularmente aquellos que exhiben características de liberación deseables cuando se usan con agentes activos hidrófilos. Los inventores han descubierto también que incrementar la relación de PLG/PEG e incrementar el peso molecular de copolímeros de bloques BAB con respecto a composiciones de copolímero de bloques BAB conocidas tiene un efecto dramático sobre las características de liberación de fármacos del copolímero de bloques BAB, particularmente en el caso de agentes activos hidrófilos. El trabajo anterior con respecto a tribloques ABA y BAB sugería que las características de liberación para ambos polímeros serían similares, y que el mismo intervalo de peso molecular del tribloque sería adecuado para copolímeros tribloque tanto BAB como ABA. Sin embargo, los inventores han descubierto sorprendentemente que el intervalo de peso molecular del tribloque para composiciones de tribloque BAB termorreversibles de liberación controlada difiere de aquel que era eficaz para copolímeros tribloque ABA.

Es un objeto de la presente invención proporcionar sistemas de suministro de fármacos de copolímero tribloque de bajo peso molecular que son biodegradables, exhiben comportamiento de gelificación térmica inversa, concretamente, existen como una solución líquida a bajas temperaturas, de forma reversible a partir de geles a temperaturas fisiológicamente relevantes, y proporcionan características de liberación de fármacos mejoradas con respecto a copolímeros tribloque BAB y ABA anteriores.

Otro objeto más de esta invención es proporcionar un procedimiento para la administración parenteral de fármacos en una matriz polimérica biodegradable, dando como resultado la formación de un depósito de gel dentro del cuerpo, a partir del cual los fármacos se liberan, de modo que los polímeros exhiben características de liberación de fármacos mejoradas con respecto a copolímeros tribloque BAB y ABA anteriores.

Un objeto adicional de esta invención es proporcionar un sistema de suministro de fármacos para administración parenteral o intratumoral de fármacos hidrófilos e hidrófobos, fármacos peptídicos y proteicos, hormonas, genes/ácidos nucleicos, oligonucleótidos y agentes antineoplásicos. Las clases de agentes antineoplásicos incluyen, por ejemplo, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, agentes hormonales, anti-vascularización o nitrosoureas.

Estos y otros objetos pueden conseguirse por medio de un copolímero de bloques BAB, comprendiendo dicho copolímero de bloques: i) de aproximadamente el 60 al 85% en peso de un bloque A hidrófobo y biodegradable que comprende un poliéster biodegradable; y ii) de aproximadamente el 15 al 40% en peso de un copolímero de bloques B hidrófilo y biodegradable que comprende un polietilenglicol, donde el peso molecular promedio en peso de cada bloque B está entre 300 y 1000 Daltons, donde el copolímero de bloques BAB tiene un Mw que varía entre 5000 y 8000, y es capaz de exhibir propiedades de gelificación térmica inversa cuando se forman en una solución acuosa de polímero. Preferentemente, el copolímero de bloques tiene un contenido de bloques A que varía entre el 65 y el 80% y el contenido de bloques B del copolímero varía entre el 20 y el 35%, y más preferentemente, el copolímero de bloques tiene un contenido de bloques A que varía entre el 67 y el 75% y un contenido de bloques B que varía entre el 25 y el 33%. El peso molecular promedio en número M_n del copolímero de bloques preferentemente varía entre 3800 y 5000 Daltons, y más preferentemente entre 4000 y 4600 Daltons.

Estos y otros objetos pueden conseguirse por medio de una composición acuosa de copolímero de bloques BAB, comprendiendo dicha composición: i) de aproximadamente el 60 al 85% en peso de un bloque A hidrófobo y biodegradable que comprende un poliéster biodegradable; y ii) de aproximadamente el 15 al 40% en peso de un copolímero de bloques B hidrófilo y biodegradable que comprende un polietilenglicol, donde el peso molecular promedio en peso de cada bloque B está entre 300 y 1000 Daltons, donde la composición de copolímero de bloques BAB tiene un Mw que varía entre 5000 y 8000, y exhibe propiedades de gelificación térmica inversa. Preferentemente, el copolímero de bloques tiene un contenido de bloques A que varía entre el 65 y el 80% y el contenido de bloques B del copolímero varía entre el 20 y el 35%, y más preferentemente, el copolímero de bloques tiene un contenido de bloques A que varía entre el 67 y el 75% y un contenido de bloques B que varía entre el 25 y el 33%. El peso molecular promedio en número M_n del copolímero de bloques preferentemente varía entre 3800 y 5000 Daltons, y más preferentemente entre 4000 y 4600 Daltons.

Estos y otros objetos pueden conseguirse por medio de un procedimiento para la administración de al menos un fármaco a un animal de sangre caliente en una forma de liberación controlada que comprende: (1) proporcionar una composición acuosa de copolímero de bloques BAB, que comprende: i) de aproximadamente el 60 al 85% en peso de un bloque A hidrófobo y biodegradable que comprende un poliéster biodegradable; y ii) de aproximadamente el 15 al 40% en peso de un copolímero de bloques B hidrófilo y biodegradable que comprende un polietilenglicol, donde el peso molecular promedio en peso de cada bloque B está entre 300 y 1000 Daltons, donde la composición de copolímero de bloques BAB tiene un Mw que varía entre 5000 y 8000, y exhibe propiedades de gelificación térmica inversa; y (2) administrar dicha composición a un animal de sangre caliente. Preferentemente, el copolímero de bloques tiene un contenido de bloques A que varía entre el 65 y el 80% y el contenido de bloques B del copolímero varía entre el 20 y el 35%, y más preferentemente, el copolímero de bloques tiene un contenido de bloques A que varía entre el 67 y el 75% y un contenido de bloques B que varía entre el 25 y el 33%. El peso molecular promedio en número M_n del copolímero de bloques preferentemente varía entre 3800 y 5000 Daltons, y más preferentemente entre 4000 y 4600 Daltons.

Estos y otros objetos pueden conseguirse por medio de un procedimiento de fabricación de una composición de copolímero de bloques BAB que comprende: (1) proporcionar una composición de copolímero de bloques BAB, que comprende: i) de aproximadamente el 60 al 85% en peso de un bloque A hidrófobo y biodegradable que comprende un poliéster biodegradable; y ii) de aproximadamente el 15 al 40% en peso de un copolímero de bloques B hidrófilo y biodegradable que comprende un polietilenglicol, donde el peso molecular promedio en peso de cada bloque B está entre 300 y 1000 Daltons, donde la composición de copolímero de bloques BAB tiene un Mw que varía entre 5000 y 8000, y es capaz de exhibir propiedades de gelificación térmica inversa cuando se forma en una solución acuosa de polímero; y (2) liofilizar dicho copolímero de bloques, donde el copolímero de bloques es capaz de exhibir gelificación térmica inversa cuando se forma como una solución acuosa de polímero. Preferentemente, el copolímero de bloques tiene un contenido de bloques A que varía entre el 65 y el 80% y el contenido de bloques B del copolímero varía entre el 20 y el 35%, y más preferentemente, el copolímero de bloques tiene un contenido de bloques A que varía entre el 67 y el 75% y un contenido de bloques B que varía entre el 25 y el 33%. El peso molecular promedio en número M_n del copolímero de bloques preferentemente varía entre 3800 y 5000 Daltons, y más preferentemente entre 4000 y 4600 Daltons.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 compara el perfil de liberación de la composición de polímero del ejemplo con un copolímero de bloques ABA ReGel.

La figura 2 compara la liberación de una macromolécula hidrófila por composiciones de copolímero de bloques BAB de los ejemplos.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Objetos y ventajas adicionales de esta invención resultarán evidentes a partir del siguiente resumen y descripción detallada de las diversas realizaciones de esta invención. Tal como se usan en el presente documento, los siguientes términos tendrán los significados asignados:

"Parenteral" incluirá intramuscular, intraperitoneal, intraabdominal, subcutánea, intratumoral, intracraneal (o en la cavidad del tumor resecado), intraarticular, intratecal, intramedular, ocular, y, en la medida de lo posible, intravenoso e intraarterial.

"Temperatura de gelificación" significa la temperatura a la que el copolímero de bloques biodegradable experimenta gelificación térmica inversa, es decir, la temperatura por debajo de la cual el copolímero de bloque es soluble en

agua y por encima del cual el copolímero de bloques experimenta transición de fase para incrementar la viscosidad o para formar un gel semisólido.

Las expresiones "temperatura de gelificación" y "temperatura de gelificación térmica inversa" o similares se usarán de forma intercambiable en referencia a la temperatura de gelificación.

"Solución de polímero", "solución acuosa" y similares, cuando se usan en referencia a un copolímero de bloques biodegradable contenido en dicha solución, significarán una solución a base de agua que tiene dicho copolímero de bloques disuelto en ella a una concentración funcional, y mantenida a una temperatura por debajo de la temperatura de gelificación del copolímero de bloques.

El polietilenglicol (PEG) también se denomina algunas veces como poli(óxido de etileno) (PEO) o poli(oxietileno) y los términos pueden usarse de forma intercambiable para los fines de esta invención.

"Gelificación térmica inversa" es el fenómeno por el que una solución de un copolímero de bloques aumenta espontáneamente de viscosidad, y en muchos casos se transforma en un gel semisólido, a medida que la temperatura de la solución se incrementa por encima de la temperatura de gelificación del copolímero. Para los fines de la invención, el término "gel" incluye tanto el estado de gel semisólido como el estado de alta viscosidad que existe por encima de la temperatura de gelificación. Cuando se enfría por debajo de la temperatura de gelificación, el gel espontáneamente revierte para volver a formar la solución de viscosidad inferior. Este ciclo entre la solución y el gel se puede repetir *ad infinitum* porque la transición solución/gel no implica ningún cambio en la composición química del sistema polimérico. Todas las interacciones para crear el gel son de naturaleza física y no implican la formación o rotura de enlaces covalentes.

"Líquido de suministro de fármacos" o "líquido de suministro de fármacos que tiene propiedades de gelificación térmica inversa" significarán una solución polimérica que contiene un fármaco (el fármaco per se puede estar disuelto o ser coloidal) adecuado para la administración a un animal de sangre caliente, que forma un depósito de fármaco gelificado cuando la temperatura se eleva hasta o por encima de la temperatura de gelificación del copolímero de bloques.

"Depósito" significa un líquido de suministro de fármacos después de la administración a un animal de sangre caliente que ha formado un gel en el momento en el que la temperatura se eleva a o por encima de la temperatura de gelificación.

"Gel" significa la fase semisólida que se produce espontáneamente a medida que la temperatura de la "solución de polímero" o el "líquido de suministro de fármacos" se eleva a o por encima de la temperatura de gelificación del copolímero de bloques. En ciertas situaciones, el gel formado puede perder o absorber agua del medio ambiente circundante para ser más compacta o hinchada.

"Composición acuosa de polímero" significa un líquido de suministro de fármacos o un gel compuesto por la fase acuosa que tiene contenida uniformemente en su interior un fármaco y el copolímero de bloques biodegradable. A temperaturas por debajo de la temperatura de gelificación, el copolímero puede ser soluble en la fase acuosa y la composición será una solución. A temperaturas en o por encima de la temperatura de gelificación, el copolímero se solidificará para formar un gel con la fase acuosa, y la composición será un gel o semisólido.

"Biodegradable" significa que el copolímero de bloques se puede descomponer o degradar químicamente dentro del cuerpo para formar componentes no tóxicos. La velocidad de degradación puede ser la misma o diferente de la velocidad de liberación del fármaco.

"Fármaco" significará cualquier compuesto o sustancia orgánico o inorgánico que tiene bioactividad y adaptado o usado para un fin terapéutico. Proteínas, hormonas, agentes antineoplásicos, oligonucleótidos, ADN, ARN y terapias génicas están incluidas en la definición más amplia de fármaco.

"Péptido", "polipéptido", "oligopéptido" y "proteína" se usarán de forma intercambiable cuando se hace referencia a fármacos peptídicos o proteicos y no se limitarán a cualquier peso molecular, secuencia o longitud peptídica particular, el campo de bioactividad o uso terapéutico a menos que se indique específicamente. Dichos usos terapéuticos pueden incluir, por ejemplo, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, agentes hormonales, anti-vascularización o nitrosoureas.

"Poliésteres biodegradables" se refieren a cualesquiera poliésteres biodegradables, que se sintetizan

preferentemente a partir de al menos uno de D,L-lactida, D-lactida, L-lactida, ácido D,L-láctico, ácido D-láctico, ácido L-láctico, glicólido, ácido glicólico, ϵ -caprolactona, ácido ϵ -hidroxihexanoico, γ -butirolactona, ácido γ -hidroxibutírico, δ -valerolactona, ácido δ -hidroxivalérico, ácidos hidrooxibutíricos, ácido málico, o copolímeros de los mismos.

- 5 Los copolímeros de bloques de tipo BAB pueden sintetizarse mediante polimerización por apertura de anillo, o polimerización por condensación de acuerdo con esquemas de reacción divulgados en las patentes de Estados Unidos No. 5.702.717; 6.004.573; y 6.117.949 para formar un bloque monofuncional (MeO-PEG-PLG) seguido por el acoplamiento de dos copolímeros dibloque del mismo o diferente peso molecular. Por ejemplo, el enlace éster o uretano para dar un copolímero tribloque BAB (MeO-PEG-PLG-PEG-OMe). En otros casos, los bloques B(PEG)
- 10 monofuncionales pueden acoplarse a cada extremo del bloque A (poliésteres) mediante enlaces éster o uretano y similares. Como alternativa, también pueden prepararse copolímeros de bloque de tipo BAB haciendo reaccionar el bloque A hidrófobo difuncional en cualquier extremo con óxido de etileno. Pueden utilizarse procedimientos de polimerización por condensación y polimerización por apertura de anillo al igual que el acoplamiento de un bloque B hidrófilo monofuncional a cualquier extremo de un bloque A hidrófobo difuncional en presencia de agentes de
- 15 acoplamiento tales como isocianatos. Además, reacciones de acoplamiento pueden seguir a la activación de grupos funcionales con agentes de activación tales como carbonil diimidazol, anhídrido succínico, N-Hidroxi succinimida y p-nitrofenil cloroformiato y similares.

- El bloque B hidrófilo se forma a partir de PEG de pesos moleculares apropiados. El PEG se seleccionó como el
- 20 bloque soluble en agua hidrófilo, debido a su biocompatibilidad, no toxicidad, hidrofilia, propiedades de solubilización únicas, y su rápido aclaramiento del cuerpo de un paciente. El componente de PEG puede seleccionarse de entre una mezcla de PEG que tienen diferentes pesos moleculares promedio en peso. Los bloques A hidrófobos se utilizan debido a sus propiedades biodegradables, biocompatibles y de solubilización. La degradación *in vitro* e *in vivo* de estos bloques A de poliéster biodegradable e hidrófobo es bien entendida y los productos de degradación
- 25 son de origen natural (o tienen propiedades que son equivalentes a productos de origen natural) o compuestos biocompatibles que son fácilmente metabolizados y/o eliminados por el cuerpo del paciente.

- La concentración a la que los copolímeros de bloques son solubles a temperaturas por debajo de la temperatura de gelificación se puede considerar como la concentración funcional. En términos generales, pueden utilizarse
- 30 concentraciones de copolímero de bloque de tan solo el 3% y hasta aproximadamente el 50% en peso y seguir siendo funcionales. Sin embargo, se prefieren concentraciones en el intervalo de aproximadamente el 5 al 40% y las más preferidas son concentraciones en el intervalo de aproximadamente el 10-35% en peso. Con el fin de obtener una transición de fase de gel viable con el copolímero, se requiere una cierta concentración mínima, por ejemplo el 3% en peso. En los intervalos de concentración funcional inferiores, el gel formado será débil y puede dar como
- 35 resultado la separación de fases. Cuando las concentraciones de polímero son más altas, se puede formar una red de gel más resistente.

- La mezcla del copolímero biodegradable y fármacos de péptidos/proteínas, y/o otros tipos de fármacos, se puede preparar como una solución acuosa del copolímero por debajo de la temperatura de gelificación para formar un
- 40 líquido de suministro de fármacos, donde el fármaco puede estar parcial o completamente disuelto. Cuando el fármaco está parcialmente disuelto, o cuando el fármaco es esencialmente insoluble, el fármaco existe en un estado coloidal tal como una suspensión o emulsión. Los polímeros descritos se usan ventajosamente en la administración parenteral, tal como intramuscular o subcutánea, intratumoral, intracraneal (o en la cavidad del tumor resecado), intraarticular, intratecal, intramedular, ocular, tópica, transdérmica, vaginal, bucal, transmucosal, pulmonar,
- 45 transuretral, rectal, nasal, oral, o administración auricular, después de lo cual los polímeros se someterán a una gelificación térmica reversible, ya que la temperatura corporal estará por encima de la temperatura de gelificación.

- Este sistema causará una toxicidad mínima e irritación mecánica mínima al tejido circundante debido a la biocompatibilidad de los materiales, la flexibilidad del gel, y el control preciso de las características de hinchado en
- 50 áreas fisiológicas donde la hinchazón daría lugar a daños en el tejido circundante. Los bloques de poliéster en el sistema serán, además, completamente biodegradados a ácido láctico, ácido glicólico, y otros monómeros correspondientes dentro de un intervalo de tiempo específico. Los bloques de polietilenglicol se eliminan del cuerpo por excreción. La liberación del fármaco, resistencia del gel, temperatura de gelificación y velocidad de degradación se pueden controlar mediante el diseño y preparación adecuados de los diversos bloques de copolímero,
- 55 concretamente, a través de modificaciones del porcentaje en peso de bloques A y bloques B, los porcentajes de moles de lactato y glicolato, y el peso molecular y la polidispersidad de los copolímeros de bloques BAB. La liberación de fármaco también es controlable mediante el ajuste de la concentración de polímero en el líquido de suministro de fármacos.

- 60 Una forma de dosificación compuesta por una solución del copolímero de bloques que contiene cualquiera de los

fármacos disueltos o fármaco como una suspensión o emulsión se administra al cuerpo. Esta formulación gelifica espontáneamente a continuación, debido a las propiedades de gelificación térmica inversa del copolímero de bloques, para formar un depósito de fármaco a medida que la temperatura de la formulación se eleva hasta la temperatura corporal. La única limitación en cuanto a cuánto fármaco se puede cargar en la formulación es una de funcionalidad. Concretamente, la carga de fármaco puede incrementarse hasta que las propiedades de gelificación térmica del copolímero se vean afectados negativamente en un grado inaceptable, las propiedades de liberación de fármaco sean alteradas de manera adversa, o hasta que las propiedades de la formulación se vean afectadas negativamente en un grado tal que hagan a la administración de la formulación inaceptablemente difícil. En términos generales, se prevé que, en la mayoría de casos, el fármaco supondrá entre aproximadamente el 0,01 y el 20% en peso de la formulación con intervalos de entre aproximadamente el 0,01 y el 10% siendo muy comunes.

Una ventaja distinta de las composiciones descritas en el presente documento reside en la capacidad del copolímero de bloques para aumentar la solubilidad de muchos principios activos. La combinación del bloque o bloques A hidrófobos y el bloque o bloques B hidrófilo hace al copolímero de bloques anfífilo con dominios hidrófilos e hidrófobos distintos que estabilizan y solubilizan fármacos hidrófobos. A este respecto, funciona tanto en gran medida como un jabón o tensioactivo al tener propiedades tanto hidrófilas como hidrófobas. Aunque se descubrió que los copolímeros tribloque ABA eran particularmente ventajosos en la solubilización de fármacos hidrófobos o poco solubles en agua, tales como paclitaxel, se ha descubierto que las características de liberación de estos copolímeros tribloque ABA para compuestos hidrófilos son inadecuadas para muchas aplicaciones de liberación controlada.

Se ha descubierto sorprendentemente que los copolímeros tribloque BAB de la presente invención son ventajosos con respecto a copolímeros tribloque ABA para proporcionar una composición polimérica termorreversible de liberación controlada, particularmente con respecto a agentes activos hidrófilos. Las características de liberación de los copolímeros tribloque BAB de la presente invención se investigaron con respecto a albúmina de suero bovino (BSA), que es una proteína modelo para predecir el comportamiento de liberación controlada de numerosas proteínas hidrófilas y otros agentes activos hidrófilos. Tal como se muestra en la figura 1, el copolímero tribloque ABA de la técnica anterior, ReGel, libera aproximadamente el 95% del BSA en el plazo de los cinco primeros días. En contraste, un tribloque BAB (Composición No. 4, Tabla 1) exhibía liberación sostenida del BSA durante periodos que superaban los veinticinco días. Los datos en la figura 1 demuestran que los copolímeros tribloque BAB son ventajosos para liberación controlada de moléculas hidrófilas, incluyendo proteínas tales como BSA, durante periodos de tiempo prolongados.

Los inventores han descubierto también que incrementar la relación de PLG/PEG e incrementar el peso molecular de copolímeros de bloques BAB con respecto a composiciones de copolímero de bloques BAB conocidas tiene un efecto dramático sobre las características de liberación de fármacos del copolímero de bloques BAB, particularmente en el caso de agentes activos hidrófilos. El trabajo anterior con respecto a tribloques ABA y BAB sugería que las características de liberación para ambos polímeros serían similares, y que el mismo intervalo de peso molecular del tribloque sería adecuado para copolímeros tribloque BAB así como ABA. Las características de liberación de copolímeros tribloque BAB se investigaron con respecto a una macromolécula hidrófila ejemplar, dextrano (M.W. 70.000 Daltons). Los inventores descubrieron sorprendentemente que, cuando la relación de PLG/PEG y el peso molecular total se incrementaba en los tribloques BAB por encima de niveles que se describieron previamente como inadecuados, se obtuvieron características de liberación controlada deseables para agentes activos hidrófilos.

De acuerdo con un aspecto particularmente preferido de la invención, se espera que los siguientes agentes bioactivos hidrófilos sean particularmente adecuados para uso en combinación con los copolímeros de bloques BAB de la presente invención basándose en sus características hidrófilas: oxitocina, vasopresina, hormona adrenocorticotrópica, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF) prolactina, luliberina, hormona de liberación de hormona luteinizante (LHRH), agonistas de LHRH, antagonistas de LHRH, hormonas del crecimiento (humana, porcina, bovina, etc.), factor de liberación de hormona del crecimiento, insulina, eritropoyetina, somatostatina, glucagón, interleucinas [interleucina-2 (IL-2), interleucina-11 (IL-11)], interferones (interferón- α , β o γ), gastrinas (tetragastrina, pentagastrina, urogastrona), secretina, calcitonina, encefalinas, inmunoglobulinas, endorfinas, angiotensinas, hormona liberadora de tirotropina (TRH), factores de necrosis tumoral (TNF), factores de crecimiento nervioso (NGF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), heparinasa, hANP, péptido similar al glucagón (GLP-1), proteínas morfogénicas óseas (BMP), anticuerpos y fragmentos de los mismos, enzimas, citocinas, vacunas, goserelina, rapamicina, rituximab, renina, bradiquinina, bacitracinas, polimixinas, colistinas, tirocidina, gramicidinas, ciclosporinas y análogos sintéticos, modificaciones y fragmentos farmacológicamente activos de los mismos.

En ciertas situaciones, el polímero cargado con fármaco se puede administrar en estado de gel en lugar de como una solución. La gelificación puede ser el resultado de elevar la temperatura de una solución de polímero cargado con fármaco por encima de la temperatura de gelificación del polímero antes de la administración, o puede ser causada por el aumento de la concentración del polímero en la solución por encima de la concentración de saturación a la temperatura de la administración, o puede ser causada mediante la adición de aditivos a la solución de polímero que hace que la solución gelifique. En cualquier caso, el gel formado de este modo se puede administrar en administración parenteral tal como administración intramuscular o subcutánea, intratumoral, intracraneal (o en la cavidad de un tumor resecado), intraarticular, intratecal, intramedular, ocular, tópica, transdérmica, vaginal, bucal, transmucosal, pulmonar, transuretral, rectal, nasal, oral, o auricular de fármacos.

Esta invención es aplicable a agentes bioactivos y fármacos de todos los tipos, incluyendo ácidos nucleicos, hormonas, agentes antineoplásicos, y ofrece una manera inusualmente eficaz para suministrar polipéptidos y proteínas. Muchos fármacos peptídicos y proteicos lábiles son susceptibles de formulación en los copolímeros de bloques de la invención y pueden beneficiarse del proceso de gelificación térmica inversa descrito en el presente documento. Aunque no se limitan específicamente a lo siguiente, pueden ser ejemplos de polipéptidos y proteínas farmacéuticamente útiles eritropoyetina, oxitocina, vasopresina, hormona adrenocorticotrópica, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), prolactina, luliberina, hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), agonistas de LHRH, antagonistas de LHRH, hormona de crecimiento (humana, porcina, bovina, etc.), factor de liberación de la hormona de crecimiento, insulina, somatostatina, glucagón, interleucina-2 (IL-2), interferón- α , β , o gamma, gastrina, tetragastrina, pentagastrina, urogastrona, secretina, calcitonina, encefalinas, endorfinas, angiotensinas, hormona liberadora de tirotropina (TRH), factor de necrosis tumoral (TNF), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), heparinasa, proteína morfogénica ósea (BMP), hANP, péptido similar al glucagón (GLP-1), interleucina-11 (IL-11), renina, bradiquinina, bacitracinas, polimixinas, colistinas, tirocidina, gramicidinas, ciclosporinas y análogos sintéticos, modificaciones y fragmentos farmacológicamente activos de los mismos, enzimas, citocinas, anticuerpos o vacunas.

La única limitación al fármaco polipeptídico o proteico que se puede utilizar es una de funcionalidad. En algunos casos, la funcionalidad o estabilidad física de polipéptidos y proteínas también se puede aumentar mediante la adición de diversos aditivos a los copolímeros de bloques BAB de la invención, ya sea antes o después de la formación en la composición de fármaco polimérico. Los aditivos también se pueden añadir a las soluciones o suspensiones acuosas del fármaco polipeptídico o proteico. Se pueden usar aditivos, tales como polioles (incluyendo azúcares), aminoácidos, tensioactivos, polímeros, otras proteínas y ciertas sales en relación con la estabilización de los propios fármacos sin alterar las propiedades de la composición de administración de fármacos. Estos aditivos se pueden incorporar fácilmente en los copolímeros de bloques que siguen siendo funcionales con propiedades de gelificación térmica inversa.

Los avances en la ingeniería de proteínas pueden proporcionar la posibilidad de incrementar la estabilidad inherente de péptidos o proteínas. Mientras que dichas proteínas manipuladas o modificadas resultantes se pueden considerar como nuevas entidades con respecto a implicaciones reguladoras que no alteran su idoneidad para el uso en la presente invención. Uno de los ejemplos típicos de modificaciones es la PEGilación, donde la estabilidad de los fármacos polipeptídicos se puede mejorar significativamente conjugando covalentemente polímeros solubles en agua, tales como polietilenglicol, con el polipéptido. Otro ejemplo es la modificación de la secuencia de aminoácidos en términos de la identidad o localización de uno o más residuos de aminoácidos mediante adición, delección o sustitución terminal y/o interna. Cualquier mejora en la estabilidad permite que un polipéptido o proteína terapéuticamente eficaz sea liberado de forma continua durante un período de tiempo prolongado después de una sola administración del líquido de suministro de fármacos a un paciente.

Además de los fármacos basados en péptidos o proteínas enumerados anteriormente, pueden utilizarse otros fármacos de todas las categorías terapéuticas y médicamente útiles. Estos fármacos se describen en referencias de la literatura bien conocidas tales como el Índice Merck, el Physicians Desk Reference y The Pharmacological Basis of Therapeutics. Se proporciona un breve listado de agentes específicos sólo para fines ilustrativos, y no se considerará como limitante: agentes antineoplásicos tales como actinomicina D, anastrozol, azacitidina, bevacizumab, bicalutamida, bleomicina, BCNU, bortezomib, camptotecina, capecitabina, carboplatino, cetuximab, daunorrubicina, dasatinib, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, erlotinib, exemestano, gefitinib, gemcitabina, goserelina, imatinib, STI-571, irinotecan, lapatinib, letrozol, leuprolida, metotrexato, mitomicina, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, rituximab, sorafenib, sunitinib, tamoxifeno, taxotere, tegafur-uracilo, temozolomida, trastuzumab, triptorelina, vinorelbina; antipsicóticos tales como olanzapina y ziprasidona; antibacterianos tales como cefoxitina; antihelmínticos tales como ivermectina; antivirales tales como el aciclovir; inmunosupresores tales como

ciclosporina A (agente de tipo polipéptido cíclico), esteroides y prostaglandinas. Los agentes antineoplásicos adicionales incluyen porcabazina, dacarbazina, altretamina, displatino, mercaptopurina, tioguanina, fosfato de fludarabina, cladribina, pentostatina, fluorouracilo, citarabina, azacitidina, vinblastina, vincristina, etopósido, tenipósido, topotecán, dactinomicina, idarrubincina, plicamicina, flutamida, leuprolida, gasoerelina, aminoglutetimida, amsacrina, hidroxiurea, asparaginasa, mitoxantrona, mitotano, derivado de ácido retinoico, factores crecimiento de la médula ósea, amifostina, carmustina, lomustina, semustina, anti-VEGF, etc.

Tal como se ha mencionado anteriormente, los copolímeros tribloque BAB descritos que exhiben características de liberación de fármacos mejoradas con respecto a copolímeros tribloque BAB conocidos. Se ha descubierto sorprendentemente que, para copolímeros de bloques BAB, incrementar la relación de PLG/PEG e incrementar el peso molecular del copolímero de bloques BAB tiene un efecto dramático sobre las características de liberación de fármacos del copolímero de bloques, específicamente con respecto a compuestos hidrófilos. Se completó la síntesis de diversos copolímeros tribloque BAB.

15 Ejemplo 1

Síntesis de polímero MeO-PEG-PLG-PEG-OMe (PLG/PEG=2,6, L/G=72/28)

Se añadió monometoxipolietilenglicol (MeO-PEG, Mw 550; 50 g) a 350 ml de tolueno y se secó mediante destilación azeotrópica para eliminar el agua residual. El volumen final de tolueno en la mezcla de reacción fue de aproximadamente 200 ml. El matraz de reacción se enfrió a 90°C y se añadieron DL-lactida (98,99 g) seguido por glicólido (31,01 g). Después de que DL-lactida y glicólido se disolvieron, se añadió el octoato estannoso (~126 mg) gota a gota para comenzar la polimerización. La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 20-22 horas a 130°C. El matraz de reacción se enfrió a 60°C y se añadió diisocianato de hexametil HMDI (7,65 g) y la mezcla de reacción se calentó durante 18-20 horas a 60°C seguido por calentamiento adicional a 130°C durante 6 horas. El tolueno (~100 ml) se eliminó por destilación y la mezcla de reacción precipitó en 1400 ml de éter dietílico anhidro. El éter dietílico se eliminó por decantación, el residuo se disolvió en cloruro de metileno (60 ml), y el polímero precipitó en 1000 ml de éter dietílico anhidro. El éter dietílico se eliminó por decantación y los disolventes residuales se eliminaron al vacío a 80-90°C usando el evaporador rotatorio. Finalmente, el producto se secó al vacío (<1 mm de mercurio) a 140°C durante 5 horas para dar 162 g de polímero MeO-PEG-PLG-PEG-OMe.

Purificación del polímero BAB

El polímero BAB se purificó adicionalmente disolviéndola en agua a una concentración de aproximadamente el 20% (p/p) seguido por precipitación a 70-80°C. El sobrenadante se eliminó por decantación y se añadió la cantidad equivalente de agua a la mezcla polimérica precipitada. El polímero se disolvió y precipitó de nuevo a 70-80°C. Finalmente, el polímero precipitado se disolvió en una cantidad mínima de agua y se liofilizó para obtener el polímero puro.

40 Procedimientos de análisis

Los pesos moleculares promedio en peso y los pesos moleculares promedio en número se determinaron mediante GPC (cromatografía de permeación en gel) y RMN, respectivamente. Las relaciones de lactida/glicólido se calcularon a partir de datos de RMN. El análisis por GPC se realizó en una combinación de columnas Phenogel, de lecho mixto, y Phenogel, 500 Angstrom calibradas con patrones de PEG usando detección RI y tetrahidrofurano como el eluyente. Los espectros de RMN se tomaron en CDCl₃ en un instrumento Bruker 200 MHz.

Ejemplo 2

Siguiendo el procedimiento general perfilado en el ejemplo 1, se sintetizaron copolímeros de bloques de tipo BAB con diferentes relaciones de hidrófobo respecto a hidrófilo (Tabla I). La composición de diversos polímeros de BAB sintetizados se muestra en la tabla I. Todos los copolímeros de bloques sintetizados (MeO-PEG-PLG-PEG-OMe) poseían propiedades de gelificación térmica reversible.

Tabla I

No.	Composición de síntesis				Mn (por NMR)	Mw (por GPC)	Temp. gelificación. (Tgel)	de RTG*
	Mw de MeO-PEG	PLG/PEG (p/p)	Lactida (%) molar	Glicólido (%) molar				
1	550	2,36	72,0	28	3640	4611	28,5	Sí
2	550	2,45	72,0	28	3889	4951	30,5	Sí
3	550	2,50	72,0	28	3941	5658	27,1	Sí
4	550	2,60	72,0	28	4044	5911	30,1	Sí
5	550	2,70	72,0	28	4334	6510	30,7	Sí

* RTG = Gelificación térmica inversa.

Ejemplo 3

5

Este ejemplo ilustra el perfil de liberación de albúmina de suero bovino (una proteína modelo) a partir de gel de polímero de [MeO-PEG-(DL-lactida-co-glicólido)-PEG-OMe] tribloque BAB *in vitro*. Se disolvió albúmina de suero bovino etiquetada con FITC en una solución acuosa de copolímero tribloque BAB (ejemplo 4 de la tabla 1) a una concentración de 5 mg/ml. La concentración de polímero BAB en la mezcla final fue del 30% (p/p). Para un ensayo de liberación *in vitro*, una muestra de 0,25 g de esta mezcla se colocó en un vial y se equilibró a 37°C. Dado que la temperatura era mayor que la temperatura de gelificación del copolímero, se formó un gel en la parte inferior del vial. Una vez que el gel se formó, se añadieron 5 ml de PBS (sol salina tamponada con fosfato, pH 7,4) al vial. Los viales se cerraron y se colocaron en una incubadora a 37 °C. El estudio de liberación se realizó por triplicado. Se recogieron muestras periódicamente durante el estudio de liberación. El tampón de liberación se intercambiaba con el tampón fresco en cada punto temporal. El contenido de proteína liberada en las muestras se analizó mediante un lector de fluorescencia de microplacas. Los resultados se presentan en la figura 1.

La figura 1 compara el perfil de liberación de un tribloque BAB de acuerdo con la presente invención (Composición No. 4 de la tabla 1) con el de un tribloque ABA conocido para albúmina de suero bovino (BSA), una proteína modelo usada para predecir las características de liberación de proteínas hidrófilas y otros agentes activos hidrófilos. El tribloque ABA usado para fines comparativos es ReGel, que es divulgado por Rathi y col. en las patentes de Estados Unidos No. 6.201.072; 6.117.949; y 6.004.573. Tal como se muestra en la figura 1, el copolímero tribloque ABA de la técnica anterior, ReGel, libera aproximadamente el 95% de BSA en el plazo de los cinco primeros días. En contraste, el copolímero tribloque BAB (Composición No. 4, Tabla 1) de la presente invención exhibe liberación sostenida del BSA durante periodos que superaban los veinticinco días. Los datos en la figura 1 demuestran que los copolímeros tribloque BAB son ventajosos para liberación controlada de moléculas hidrófilas, incluyendo proteínas tales como BSA, durante periodos de tiempo prolongados.

Ejemplo 4

Este ejemplo ilustra el efecto de la composición de copolímero tribloque BAB sobre el perfil de liberación de dextrano (70 kDa, una macromolécula modelo). Se disolvió dextrano etiquetado con FITC en solución acuosa de diversos copolímeros tribloque BAB (ejemplos 1, 2 y 4 de la tabla 1) a una concentración de 5 mg/ml. La concentración de polímero BAB en la mezcla final fue del 30% (p/p). El estudio de liberación se realizó a 37°C tal como se describe en el ejemplo 3 y las muestras se analizaron mediante un lector de fluorescencia de microplacas. Los resultados se presentan en la figura 2.

La figura 2 compara el perfil de liberación de copolímeros tribloque BAB que tienen diferentes relaciones de PLG/PEG para una macromolécula de dextrano hidrófila ejemplar (M.W. 70.000 Daltons). Los inventores han descubierto inesperadamente que incrementar la relación de PLG/PEG e incrementar el peso molecular de copolímeros de bloques BAB con respecto a composiciones de copolímero de bloques BAB conocidas tiene un efecto dramático sobre las características de liberación de fármacos del copolímero de bloques BAB, particularmente en el caso de agentes activos hidrófilos. Tal como se muestra en la figura 2, el copolímero tribloque BAB que tiene una relación de PLG/PEG de 2,36 había liberado más del 90% del dextrano durante un periodo de diez días, mientras que copolímeros tribloque BAB que tenían relaciones de PLG/PEG de 2,45 y 2,60 habían liberado menos del 45% y menos del 25%, respectivamente, durante el mismo periodo de tiempo. De este modo, los datos en la figura 2 demuestran que los copolímeros tribloque BAB de acuerdo con la invención tienen características de

liberación mejoradas, particularmente para agentes hidrófilos.

REIVINDICACIONES

1. Copolímero de bloques BAB, comprendiendo dicho copolímero:
 - (a) de aproximadamente el 60 al 85% en peso de un bloque A hidrófobo y biodegradable que comprende un políéster biodegradable, donde dicho políéster biodegradable es poli(lactida-co-glicólico) (PLG); y
 - (b) de aproximadamente el 15 al 40% en peso de un bloque B hidrófilo y biodegradable que comprende un polietilenglicol, donde el peso molecular promedio en peso de cada bloque B está entre 300 y 1000 Daltons; donde el copolímero de bloques BAB tiene un Mw que varía entre 5000 y 8000 Daltons y la relación de bloque A respecto a bloque B es de 2,45 a 2,60, y es capaz de exhibir propiedades de gelificación térmica inversa cuando se forma en una solución acuosa de polímero.
2. El copolímero de bloques de la reivindicación 1, donde el contenido de bloques A del copolímero varía entre el 65 y el 80% y el contenido de bloques B del copolímero varía entre el 20 y el 35%.
3. El copolímero de bloques de la reivindicación 1, donde el contenido de bloques A del copolímero varía entre el 67 y el 75% y el contenido de bloques B del copolímero varía entre el 25 y el 33%.
4. El copolímero de bloques de la reivindicación 1, donde el peso molecular promedio en número varía entre 3800 y 5000 Daltons.
5. Una composición de copolímero de bloques que comprende el copolímero de bloques de la reivindicación 1 y un fármaco.
6. La composición de copolímero de bloques de la reivindicación 5, donde dicho fármaco es un polipéptido o proteína, ácido nucleico o gen, hormona, agente antineoplásico o anti-proliferación celular.
7. La composición de copolímero de bloques de la reivindicación 5, donde el contenido de fármaco de dicha composición está entre aproximadamente el 0,01 y el 20% en peso.
8. Una composición acuosa de copolímero de bloques BAB, comprendiendo dicha composición el copolímero de bloques de la reivindicación 1.
9. La composición de la reivindicación 8, donde el contenido de bloques A del copolímero varía entre el 65 y el 80% y el contenido de bloques B del copolímero varía entre el 20 y el 35%.
10. La composición de la reivindicación 8, donde el contenido de bloques A del copolímero varía entre el 67 y el 75% y el contenido de bloques B del copolímero varía entre el 25 y el 33%.
11. La composición de la reivindicación 8, donde el peso molecular promedio en número varía entre 3800 y 5000 Daltons.
12. La composición de la reivindicación 8, que comprende además un fármaco.
13. Una composición acuosa de copolímero de bloques BAB para liberación controlada de al menos un fármaco antineoplásico a un animal de sangre caliente que comprende:
 - (a) de aproximadamente el 60 al 85% en peso de un bloque A hidrófobo y biodegradable que comprende un políéster biodegradable, donde dicho políéster biodegradable es poli(lactida-co-glicólico) (PLG); y
 - (b) de aproximadamente el 15 al 40% en peso de un bloque B hidrófilo y biodegradable que comprende un polietilenglicol, donde el peso molecular promedio en peso de cada bloque B está entre 300 y 1000 Daltons; donde la composición de copolímero de bloques BAB tiene un Mw que varía entre 5000 y 8000 Daltons y la relación de bloque A respecto a bloque B es de 2,45 a 2,60, y exhibe propiedades de gelificación térmica inversa; y
 - (c) un fármaco antineoplásico.
14. Un procedimiento de fabricación de una composición de copolímero de bloques BAB, que comprende:
 - (a) proporcionar una composición de copolímero de bloques BAB que comprende:
 - (i) de aproximadamente el 60 al 85% en peso de un bloque A hidrófobo y biodegradable que comprende un políéster biodegradable, donde dicho políéster biodegradable es poli(lactida-co-glicólico) (PLG); y

(ii) de aproximadamente el 15 al 40% en peso de un bloque B hidrófilo y biodegradable que comprende un polietilenglicol, donde el peso molecular promedio en peso de cada bloque B está entre 300 y 1000 Daltons;

donde la composición de copolímero de bloques BAB tiene un Mw que varía entre 5000 y 8000 Daltons y la relación de bloque A respecto a bloque B es de 2,45 a 2,60, y es capaz de exhibir propiedades de gelificación térmica inversa

5 cuando se forma en una solución acuosa de polímero; y

(b) liofilizar dicho copolímero de bloques, donde el copolímero de bloques es capaz de exhibir gelificación térmica inversa cuando se forma como una solución acuosa de polímero.

15. La composición acuosa de copolímero de bloques BAB de la reivindicación 13, donde el fármaco

10 antineoplásico se selecciona de entre el grupo que consiste en actinomicina D, anastrozol, azacitidina, bevacizumab, bicalutamida, bleomicina, BCNU, bortezomib, camptotecina, capecitabina, carboplatino, cetuximab, daunorrubicina, dasatinib, docetaxel, doxorubicina, liposomal, epirubicina, erlotinib, exemestano, gefitinib, gemcitabina, goserelina, imatinib, STI-571, irinotecán, lapatinib, letrozol, leuprolida, metotrexato, mitomicina, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, rituximab, sorafenib, sunitinib, tamoxifeno, taxotere, tegafur-uracilo, temozolomida, trastuzumab,

15 triptorelina, vinorelbina, procarbazona, dacarbazina, altretamina, displatino, mercaptopurina, tioguanina, fosfato de fludarabina, cladribina, pentostatina, fluorouracilo, citarabina, vinblastina, vincristina, etopósido, tenipósido, topotecán, actinomicina, idarubicina, plicamicina, flutamida, leuprolida, aminoglutetimida, amsacrina, hidroxiurea, asparaginasa, mitoxantrona, mitotano, derivado de ácido retinoico, amifostina, carmustina, lomustina, semustina, anti-VEGF y sintéticos análogos, modificaciones o equivalentes farmacéuticamente de los mismos.

20

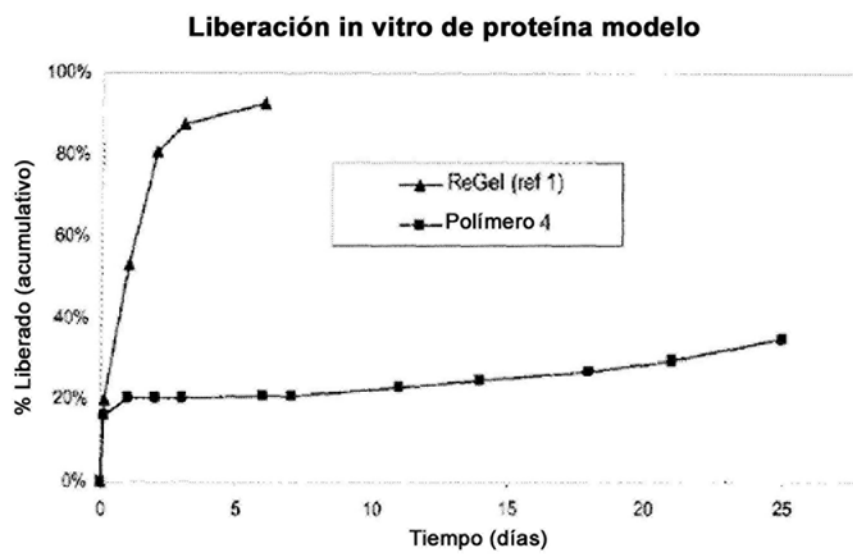


Fig. 1

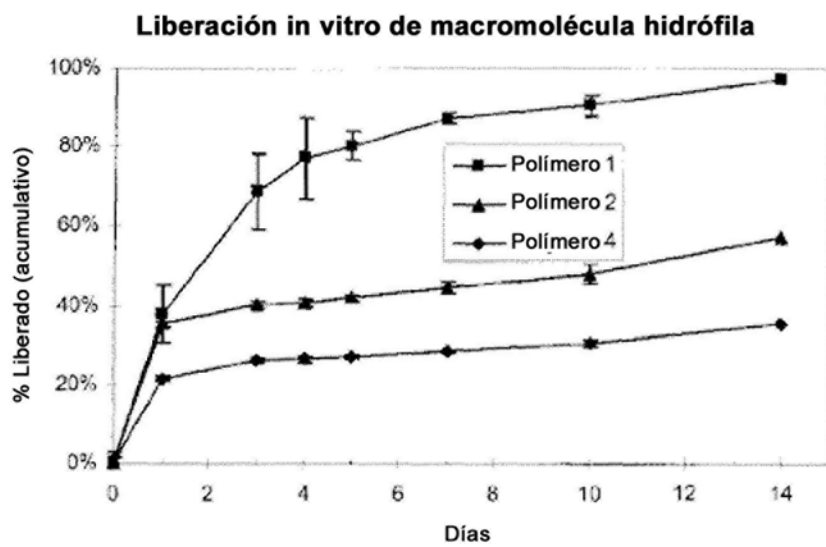


Fig. 2