

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 592**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/42 (2007.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.03.2011 PCT/US2011/030332**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2011 WO11126839**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2011 E 11712148 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2552416**

54 Título: **Composiciones y métodos para la retención mejorada de una composición farmacéutica en un sitio de administración local**

30 Prioridad:

29.03.2010 US 318574 P

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

20.02.2018

73 Titular/es:

**EVONIK CORPORATION (100.0%)
299 Jefferson Road
Parsippany, NJ 07054, US**

72 Inventor/es:

**TICE, THOMAS, R. y
BURTON, KEVIN, W.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 655 592 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

Composiciones y métodos para la retención mejorada de una composición farmacéutica en un sitio de administración local

ANTECEDENTES

5 Los vehículos de suministro de fármacos y las composiciones farmacéuticas se usan a menudo para suministrar localmente agentes bioactivos a localizaciones particulares en un sujeto. Sin embargo, muchos vehículos y composiciones son difíciles de retener localmente durante un período de tiempo prolongado. Algunas formulaciones se pueden aclarar rápidamente (se pueden difundir, migrar fuera de, y/o ser eliminadas por uno o más mecanismos de transporte activo o de transporte pasivo) desde el sitio de administración. El aclaramiento rápido de estos
10 vehículos y composiciones puede necesitar una nueva administración frecuente (redosificación) a fin de proporcionar un tratamiento eficaz a lo largo de una duración deseada de días o meses. La difusión del vehículo de suministro y/o del fármaco lejos del sitio de administración también puede inducir efectos secundarios indeseados, tales como respuestas inflamatorias y efectos secundarios sistémicos.

15 La patente EP 0539751 A1 describe una composición de polímero termoendurecido en la que se añade un agente de curado, tal como un catalizador como por ejemplo octoato estannoso o cloruro estannoso, a una mezcla polimérica de prepolímeros. Tal mezcla puede formar *in situ* una matriz sólida o gelatinosa de polímero mediante enlace covalente.

SUMARIO

20 Se describen aquí composiciones que comprenden agentes de reticulación para reticular un polímero de vehículo de retención en un sujeto, para mejorar la retención local de una micropartícula activa (es decir, una micropartícula que contiene un agente bioactivo) en y/o cerca del sitio de administración como se describe en la reivindicación 1. Las composiciones descritas y el uso son particularmente útiles para la administración local de un agente bioactivo, en la que se desea la disponibilidad prolongada o extendida del agente bioactivo en el sitio de administración.

25 Las composiciones descritas comprenden: un polímero de vehículo de retención; y un agente de reticulación de liberación controlada para reticular el polímero de vehículo de retención *in situ* en un sujeto, y opcionalmente comprende una micropartícula polimérica biodegradable que comprende un agente bioactivo encapsulado en ella.

El uso es como se describe en la reivindicación 11.

También se describen las composiciones reivindicadas que comprenden partículas poliméricas que comprenden ligandos para adherirse a un tejido particular, tal como un tejido de articulación, por ejemplo un tejido de la rodilla.

30 Las ventajas de la invención se expondrán en parte en la descripción que sigue, y en parte serán obvias a partir de la descripción, o se pueden aprender mediante la práctica de los aspectos descritos más abajo. Las ventajas descritas más abajo se lograrán y conseguirán por medio de los elementos y combinaciones señalados particularmente en las reivindicaciones anejas. Se ha de entender que tanto la descripción general anterior como las descripciones detalladas siguientes son solamente ejemplares y explicativas, y no son restrictivas.

35 DESCRIPCIÓN DETALLADA

En esta memoria descriptiva, y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a un número de términos que se definirán para que tengan los siguientes significados:

40 A lo largo de esta memoria descriptiva, excepto que el contexto lo requiera de otro modo, se entenderá que la palabra “comprender”, o variaciones tales como “comprende” o “que comprende”, implica la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas señalados, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

45 Se debe observar que, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones anejas, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen referencias plurales excepto que el contexto dicte claramente otra cosa. De este modo, por ejemplo, la referencia a “un agente bioactivo” incluye mezclas de dos o más de tales agentes, y similares.

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el suceso o circunstancia descrita subsiguientemente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia ocurre, y casos en los que no.

50 Los intervalos se pueden expresar aquí como de “alrededor de” un valor particular, y/o hasta “alrededor de” otro valor particular. Cuando se expresa tal intervalo, otro aspecto incluye desde el un valor particular y/o hasta el otro valor particular. De forma similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente “alrededor de”, se entenderá que el valor particular forma otro aspecto. Se entenderá además que los puntos finales de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con el otro punto final, como independientemente del otro punto final.

Se describen compuestos, composiciones, y componentes que se pueden usar para, se pueden usar junto con, se pueden usar en la preparación para, o son productos de los métodos y composiciones descritos. Estos y otros materiales se describen aquí, y se entiende que cuando se describen combinaciones, subconjuntos, interacciones, grupos, etc., de estos materiales que aunque la referencia específica de cada una de las diversas combinaciones y permutaciones individuales y colectivas de estos compuestos puede no describirse de forma explícita, cada una está específicamente contemplada y descrita aquí. Por ejemplo, si se describe y discute un número de diferentes polímeros y agentes, todas y cada una de las combinaciones y permutaciones del polímero y agente están contempladas específicamente, excepto que se indique específicamente lo contrario. De este modo, si se describe una clase de moléculas A, B, y C, así como una clase de moléculas D, E, y F, y se describe un ejemplo de una molécula de combinación A-D, entonces incluso si cada una no está citada de forma individual, cada una está contemplada individual y colectivamente. De este modo, en este ejemplo, cada una de las combinaciones A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E, y C-F están específicamente contempladas y se deberían considerar descritas a partir de la descripción de A, B, y C; D, E, y F; y la combinación ejemplar A-D. Igualmente, también se contempla y describe específicamente cualquier subconjunto o combinación de estos. De este modo, por ejemplo, el subgrupo de A-E, B-F, y C-E está específicamente contemplado y se debería considerar descrito a partir de la descripción de A, B, y C; D, E, y F; y la combinación ejemplar A-D. Este concepto se aplica a todos los aspectos de esta descripción, incluyendo, pero sin limitarse a, etapas en métodos para obtener y usar las composiciones descritas. De este modo, si hay una variedad de etapas adicionales que se pueden llevar a cabo, se entiende que cada una de estas etapas adicionales se puede llevar a cabo con cualquier realización específica o combinación de realizaciones de los métodos descritos, y que cada una de tales combinaciones está contemplada específicamente y debe ser considerada descrita.

Un “agente bioactivo” se refiere a un agente que tiene actividad biológica. El agente biológico se puede usar para tratar, diagnosticar, curar, mitigar, prevenir (es decir, profilácticamente), mejorar, modular, o tener un efecto de otro modo favorable sobre una enfermedad, trastorno, infección, y similar. Un “agente bioactivo liberable” es aquel que se puede liberar desde una composición descrita. Los agentes bioactivos también incluyen aquellas sustancias que afectan a la estructura o función de un sujeto, o un profármaco, que se hace bioactivo o más bioactivo después de que se ha colocado en un entorno fisiológico predeterminado.

Un “agente de reticulación” se refiere a un agente que forma un enlace físico o químico entre cadenas poliméricas del polímero de vehículo de retención, ya sea entre diferentes cadenas poliméricas o entre diferentes partes de la misma cadena polimérica. Para reticulaciones hechas con enlaces físicos, el agente de reticulación se puede disociar y dejar la cadena polimérica. Un “agente de reticulación de liberación controlada” es un agente de reticulación que puede reponer el agente de reticulación disociado y mantener la reticulación con la cadena o cadenas poliméricas a lo largo de un período de tiempo prolongado, por ejemplo liberando agente de reticulación durante una semana, un mes o más, para mantener la estructura del polímero de vehículo de retención.

Un “polímero de vehículo de retención” se refiere a un polímero que se puede reticular para formar una red polimérica que retiene un agente bioactivo liberable, por ejemplo un agente bioactivo microencapsulado.

En una realización, la composición de la invención incluye un agente de reticulación para reticular un polímero de vehículo de retención, que puede permitir la retención prolongada o extendida de un agente bioactivo, por ejemplo un agente bioactivo microencapsulado, en un sitio particular en un sujeto. En otra realización, la composición de la invención incluye una micropartícula que comprende un ligando que se puede unir o adherir a un tejido de un sujeto y proporcionar una liberación prolongada de un agente bioactivo a un sitio local de administración.

El agente de reticulación de liberación controlada es capaz de reticular *in situ* el polímero de vehículo de retención en un sujeto durante un período de tiempo que oscila de 1 día a 3 meses o más, por ejemplo 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 1,5 meses, 2 meses, 3 meses, o más. La actividad reticulante de liberación extendida y controlada se atribuye a un número de factores, dependiendo de la composición exacta. Por ejemplo, cuando se usan sales muy poco solubles como el agente de reticulación de liberación controlada, como se especifica aquí, las sales se disuelven lentamente en o cerca del sitio de inyección y reticulan de forma continua el polímero de vehículo de retención a lo largo del tiempo. Adicionalmente, la reticulación prolongada puede reticular polímeros endógenos, tales como ácido hialurónico, que están presentes típicamente o cerca de las articulaciones, tales como la rodilla.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención incluyen un agente de reticulación que permite a un vehículo de retención o a un fluido en un sujeto retener eficazmente una formulación farmacéutica que incluye un agente bioactivo, por ejemplo un agente bioactivo microencapsulado, en una localización deseada durante un período prolongado de tiempo, tales como días o incluso meses. La capacidad para retener la formulación farmacéutica en un sitio local durante un período de tiempo prolongado permite una terapia prolongada, y puede reducir la necesidad de la redosificación, como se requiere habitualmente en ciertas terapias administradas localmente. La retención local de la composición farmacéutica también puede reducir los efectos secundarios indeseados que pueden aparecer cuando los componentes de la formulación farmacéutica migran o de otro modo escapan del sitio terapéutico seleccionado como diana.

Las composiciones de la invención son particularmente útiles para áreas en un sujeto, tal como un ser humano, que están en o cerca de articulaciones o en o cerca del área subaracnoidea del cerebro. Cuando se administran

localmente composiciones farmacéuticas a estas áreas, los agentes bioactivos y otros componentes de las formulaciones farmacéuticas son particularmente susceptibles a la migración o escape desde el sitio local. Los ejemplos de localizaciones en las que las composiciones de la invención pueden proporcionar una retención mejorada incluyen, pero no se limitan a, la cadera, las rodillas, los hombros, los tobillos, los codos, las muñecas, los dedos del pie, los dedos de la mano, y articulaciones de la carilla articular espinal, y áreas en el cerebro tales como el área subaracnoidea.

En particular, las articulaciones tienen huesos opuestos que tienen superficies articulares de cartílago de hialina opuestas respectivas, una cápsula ligamentosa colagenosa periférica que conecta las superficies articulares y que define un espacio de la articulación central, y un revestimiento del sinovio sobre una pared interna de la cápsula, y también incluyen fluido sinovial contenido dentro del espacio articular. El fluido sinovial contenido dentro del espacio articular contiene naturalmente polímeros, tales como ácido hialurónico, que ayudan a retener las composiciones farmacéuticas dentro de la articulación. Sin embargo, el fluido sinovial se regenera frecuentemente. A medida que el fluido sinovial se regenera, cualquier composición farmacéutica que incluya un agente bioactivo es susceptible de migrar lejos o completamente fuera de la articulación. De este modo, el fluido sinovial, por sí mismo, no es óptimo para retener una composición farmacéutica. Las composiciones de la invención pueden ser útiles reduciendo el movimiento del fluido sinovial, y por lo tanto pueden mejorar la capacidad del fluido sinovial para retener una composición farmacéutica o un agente bioactivo.

Las composiciones descritas aquí pueden dar como resultado la retención local de una micropartícula biodegradable que contiene un agente bioactivo (que se puede liberar de la micropartícula con el tiempo) durante un período de tiempo que oscila de 1 semana a 3 meses o más, es decir, el polímero de vehículo de retención, en virtud del agente de reticulación, puede retener la micropartícula activa en o cerca del sitio de la administración original durante un período de tiempo que oscila de 1 semana a 3 meses o más. Dependiendo de la naturaleza del agente de reticulación y de la composición exacta administrada al sujeto, se pueden lograr tiempos de retención de la micropartícula activa de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 1,5 meses, 2 meses, 2,5 meses, 3 meses, o más. Los polímeros de vehículo de retención endógenos producidos de forma natural en o cerca del sitio de administración, tal como ácido hialurónico producido de forma natural en o cerca de las articulaciones, tales como la rodilla, se pueden reticular para ayudar en la retención de la micropartícula activa en el sitio de inyección.

Una realización de la invención incluye una composición adecuada para la administración a un sujeto, que comprende un agente de reticulación de liberación controlada capaz de reticular un polímero o una estructura polimérica de mayor orden, tal como una micropartícula, para mejorar de ese modo la retención de un agente bioactivo o composición farmacéutica en un área diana local de un sujeto. En una realización, el polímero ya está presente en un sujeto, y puede ser un polímero de origen natural presente en el sujeto. Un ejemplo es el ácido hialurónico, que es un constituyente del fluido sinovial. Las composiciones de la invención proporcionan un agente de reticulación de liberación controlada que puede reticular el ácido hialurónico presente en el fluido sinovial y reducir por lo tanto el movimiento del fluido sinovial o el ácido hialurónico. Por lo tanto, el agente bioactivo o composición farmacéutica puede ser retenida en el fluido sinovial durante períodos de tiempo más prolongados.

El agente de reticulación de liberación controlada puede variar en composición dependiendo del vehículo de retención particular para el que se desee la reticulación. En general, el agente de reticulación de liberación controlada tiene al menos dos grupos reactivos o es multivalente, de manera que el agente de reticulación de liberación controlada es capaz de reticular juntas dos o más cadenas poliméricas. La reticulación se puede lograr con enlaces físicos, tales como enlaces iónicos y/o de hidrógeno, o la reticulación se puede lograr con enlaces químicos. Los ejemplos de agentes de reticulación de liberación controlada para polisacáridos, polímeros cargados, o polímeros con grupos funcionales polares incluyen una variedad de sales inorgánicas que incluyen cationes y/o aniones multivalentes. Los ejemplos incluyen sales de calcio, cinc, estroncio, magnesio, bario, manganeso, u otros iones multivalentes. Tales sales pueden comprender cualquier anión adecuado, tal como cloruro, entre otros.

Otras sales que se pueden usar incluyen sales de metales de transición, tales como Cu(II) y Fe(II). Se observó que tales sales pueden reticular ácidos hialurónicos (HA) de pesos moleculares variables cuando están presentes en composiciones acuosas que incluyen de 1-2% en peso de ácido hialurónico y de 1-2 mM de sal metálica (concentración con respecto a la composición total que incluye el componente acuoso); véase la Tabla 1.

Tabla 1.

Sal metálica	Mw de HA, KDa	Conc. de HA, %	Conc. de metal, mM	Observaciones
Fe(II)	520	1	1,8	se formó gel
	520	2	1,8	se formó gel
	1380	1	1,8	se formó gel
	1380	2	1,8	se formó gel

Sal metálica	Mw de HA, KDa	Conc. de HA, %	Conc. de metal, mM	Observaciones
Cu(II)	520	1	1,8	se formó gel
	520	2	1,8	se formó gel
	1380	1	1,8	se formó gel
	1380	2	1,8	se formó gel

Las composiciones específicas de la invención incluyen aquellas que contienen micropartícula polimérica biodegradable (por ejemplo, poli(láctida), poli(glicolida), poli(caprolactona), o una combinación o copolímero de las mismas) que comprende un agente bioactivo, como se especifica aquí, junto con uno o más de los polímeros de ácido hialurónico y sales metálicas enumerados en la Tabla 1, en cualquier concentración adecuada, tal como la enumerada en la Tabla 1. Como se explica en cualquier otra parte, tales composiciones se pueden inyectar en un sujeto para mejorar la retención local de la micropartícula que contiene el agente bioactivo, tal como en o cerca de una articulación, tal como la rodilla, o cerca de ciertas áreas del cerebro.

Otros agentes de reticulación de liberación controlada adecuados incluyen pequeñas moléculas, biomoléculas, polímeros, o biopolímeros con grupos funcionales cargados o polares, tales como péptidos, proteínas, y similares. En algunos aspectos, el agente de reticulación de liberación controlada puede tener actividad biológica en sí misma, y de este modo puede ser un agente bioactivo. El agente de reticulación de liberación controlada también puede ser una partícula cargada o multivalente inorgánica, tal como una micropartícula o nanopartícula inorgánica que es farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, el agente de reticulación de liberación controlada puede ser una sal muy poco soluble en agua, tal como cloruro de calcio, cloruro de cinc, o cloruro de magnesio. El agente de reticulación de liberación controlada puede ser una micropartícula o nanopartícula biorresorbible, con carga en su superficie. Tales micropartículas o nanopartículas de reticulación pueden tener agente bioactivo en el interior, o ningún agente bioactivo en el interior. En otros aspectos, se puede usar polietilenglicol (PEG) como un agente de reticulación de liberación controlada. Por ejemplo, se pueden usar dos grupos terminales de PEG para reticular juntas dos o más cadenas poliméricas, tales como dos o más cadenas poliméricas de polisacárido (por ejemplo, ácido hialurónico).

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención incluyen el vehículo de retención y el agente de reticulación de liberación controlada. La composición que incluye el agente de reticulación de liberación controlada también se puede administrar de forma separada de otra composición que incluya el vehículo de retención. Los vehículos de retención adecuados incluyen una variedad de polímeros, tales como polielectrolitos, y polisacáridos, tales como ácido hialurónico, alginato, quitosano, colágeno, fucanos, celulosa, incluyendo metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-succinato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, caseína, dextranos, y almidones tales como amilosa y amilopectina, entre otros. El polietilenglicol (PEG) también se puede usar como un polímero de vehículo de retención.

En una realización, el vehículo de retención es ácido hialurónico (también conocido como hialuronano, hialuronato, y HA), que es un glucosaminoglucano aniónico no sulfatado distribuido ampliamente por los tejidos conjuntivo, epitelial, y neuronal. El ácido hialurónico presente en la composición puede ser el mismo o diferente del ácido hialurónico que está presente de forma natural en el fluido sinovial. Los polisacáridos tales como ácido hialurónico son capaces de ser reticulados a través de una variedad de mecanismos, que potencia la viscosidad de la formulación y también ayuda a mejorar la retención en una localización del sujeto. Los polímeros de ácido hialurónico también pueden funcionar como adhesivos de tejidos, de manera que cuando el polímero se inyecta en un tejido, se minimiza la difusión muscular y la migración del polímero a través de planos fasciales. Véase, por ejemplo, Cohen et al. *Biophys J.* 2003; 85: 1996-2005. La adhesión de tejidos, y por lo tanto la baja migración tisular característica de una formulación que comprende ácido hialurónico, permite por lo tanto que la formulación permanezca durante mucho tiempo en el sitio de administración o de inyección. Por lo tanto, las formulaciones de ácido hialurónico de la invención pueden limitar la exposición del fármaco o biológico a tejidos no diana circundantes o adyacentes, reduciendo de ese modo los efectos secundarios.

Los polímeros de ácido hialurónico adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido hialurónico, ácido hialurónico modificado, y hialuronato sódico. Un ejemplo comercialmente disponible de ácido hialurónico se vende con el nombre comercial ORTHOVISC (disponible de DePuy Ortho Biotech products, L.P., Raritan, N.J.). Otras formulaciones de polímero de ácido hialurónico comercialmente disponibles incluyen JUVEDERM (Allergan), que es una carga inyectable que comprende ácido hialurónico reticulado. Otras formulaciones de ácido hialurónico incluyen ORTHOVISC (Anika), DUROLANE (Smith & Nephew), HYALGAN (Sanofi), HYLASTAN (Genzyme), SUPARTZ (Seikagaku/Smith & Nephew), SYNVISIC (Genzyme), EUFLEXXA, (Ferring). Muchos de estos productos comerciales comprenden ácidos hialurónicos de diversos pesos moleculares con diversos grados de reticulación del ácido hialurónico.

El vehículo de retención puede estar reticulado en la composición, antes de la administración al sujeto. El vehículo

de retención también puede no estar reticulado en una primera composición, y puede encontrar el agente de reticulación en el sujeto y/o se puede coadministrar con una composición separada que comprende el agente de reticulación de liberación controlada.

5 Se pueden usar diversos grados de reticulación del vehículo de retención, por ejemplo reticulación ligera (10% o menos) a reticulación intensa (80% o más). En general, la densidad de reticulación se puede controlar mediante el peso molecular del polímero de vehículo de retención (por ejemplo, se pueden usar polímeros de menor peso molecular para obtener una mayor densidad de reticulación), mediante la concentración del agente de reticulación, mediante la concentración del polímero, mediante el tipo de agente de reticulación, o mediante el uso de uno o más agentes de reticulación, o una combinación de los mismos.

10 En algunas realizaciones, el vehículo de retención puede incluir dos o más polímeros diferentes que se complejan o se reticulan juntos. Por ejemplo, los polímeros de ácido hialurónico se pueden reticular con otros polímeros, tal como alginato. Para obtener tal polímero reticulado, se pueden mezclar alginato y ácido hialurónico para formar una disolución homogénea antes de iniciar la reacción de reticulación. Por ejemplo, se pueden añadir iones de calcio a la mezcla de reacción, por ejemplo en forma de una disolución de cloruro de calcio, que da como resultado la formación de reticulaciones iónicas entre ácido hialurónico y alginato. El ácido hialurónico y el alginato también se pueden reticular vía grupos tanto hidroxilo como carboxilo, dando como resultado enlaces de reticulación de tipo éter y éster. Otros polímeros aniónicos, tales como carboximetilcelulosa y goma de gelano, y otros, se pueden reticular con ácido hialurónico de manera similar.

20 En algunas realizaciones, el agente de reticulación está presente en un vehículo de suministro que permite la liberación controlada o prolongada del agente de reticulación de liberación controlada a lo largo del tiempo. El vehículo de suministro puede proporcionar una dosis prolongada del agente de reticulación de liberación controlada para reticular de forma continua el vehículo de retención. Por ejemplo, se puede administrar un vehículo de suministro que comprende el agente de reticulación de liberación controlada, junto con o separadamente de un agente bioactivo, a una articulación. El vehículo de suministro puede proporcionar un suministro prolongado de agente de reticulación de liberación controlada al fluido sinovial, de manera que el fluido sinovial se regenera, el fluido sinovial reciente se puede reticular, y por lo tanto puede retener de forma más eficaz el agente bioactivo o la composición farmacéutica. Se puede lograr un efecto similar con un vehículo de retención exógeno que se administra al sujeto.

30 Una formulación ejemplar para inyección comprende una disolución al 2% o mayor de ácido hialurónico (por ejemplo, 2% o mayor, 3% o mayor, 4% o mayor, incluyendo 5%, 10%, y 20%) y agente de reticulación de liberación controlada (en cualquier concentración) en una composición acuosa o disolución salina amortiguada con fosfato (PBS). Tal formulación ejemplar se puede usar para suspender e inyectar micropartículas que contienen un agente bioactivo con buena resistencia a la dispersión en agua tras la inyección. Esto permite que las microesferas activas permanezcan localizadas en el sitio de inyección para procedimientos quirúrgicos abiertos, por ejemplo. Tales formulaciones se pueden administrar fácilmente en un sitio local a través de una aguja de pequeño calibre, o de gran perforación, dependiendo de la viscosidad exacta de la formulación. Como alternativa, tal formulación se puede administrar a través de la propia jeringuilla (sin una aguja) en un sitio abierto, o en un sitio en el que se esté llevando a cabo una cirugía, por ejemplo el tejido de una articulación, tal como una rodilla, durante la operación quirúrgica de la rodilla, tal como cirugía de sustitución de rodilla.

40 En general, puede ser adecuada una variedad de vehículos de suministro para proporcionar una liberación controlada o prolongada del agente de reticulación de liberación controlada al sitio local de administración. Estos incluyen dispositivos de implante, fibras implantables, varillas, formulaciones farmacéuticas viscosas, vehículos farmacéuticos degradables, micropartículas, nanopartículas, polímeros de intercambio iónico, partículas de sales insolubles, y similares.

45 Un vehículo de suministro preferido es una micropartícula polimérica biodegradable. El agente de reticulación de liberación controlada puede estar presente en o sobre la micropartícula. Dos o más micropartículas se pueden reticular ellas mismas entre sí con una sustancia que proporciona el agente de reticulación de liberación controlada a medida que la sustancia se degrada o disocia, o a medida que las micropartículas se disocian una de la otra. En un ejemplo, la micropartícula puede estar asociada con o puede comprender un polímero que se reticula con el agente de reticulación de liberación controlada, que, en algunos aspectos, puede ser el polímero de vehículo de retención. Por ejemplo, la micropartícula puede comprender un polisacárido reticulado con el agente de reticulación de liberación controlada, tal como un ácido hialurónico reticulado con cloruro de calcio. Una vez administrado, tal polisacárido se puede disociar lentamente para liberar el agente de reticulación de liberación controlada a lo largo del tiempo. Tal micropartícula puede ser una nanopartícula o una macropartícula. Además, tales partículas pueden ser también hidrogeles.

60 Dependiendo de la composición o del modo de administración, la micropartícula puede comprender el agente de reticulación de liberación controlada y/o el agente bioactivo, y en algunos aspectos puede estar presente junto con el polímero de retención. En una realización, la composición incluye la micropartícula que comprende el agente de reticulación de liberación controlada. Se puede administrar de forma separada otra composición, que incluye otra micropartícula, que puede ser la misma o diferente, que comprende el agente bioactivo. Cualquiera de estas

composiciones se puede administrar junto con el polímero de retención, o se puede administrar directamente a un sitio local, sin el polímero de retención, o de forma separada de la administración del vehículo de retención. Por ejemplo, estas composiciones se pueden administrar en una articulación que contiene fluido sinovial. Las micropartículas también se pueden asociar con, o se pueden reticular con, el polímero de vehículo de retención. Por ejemplo, las micropartículas se pueden reticular con un polímero de ácido hialurónico. En algunas realizaciones, las micropartículas se pueden preparar a partir de un polímero de retención adecuado, tal como un polisacárido. Estas micropartículas se pueden enlazar entonces con el agente de reticulación de liberación controlada, si así se desea. Estas micropartículas también pueden contener combinaciones del polímero de retención y cualquiera de los polímeros biodegradables descritos más abajo.

10 Las micropartículas oscilan generalmente en tamaño de 10 nm a 2000 micrómetros. En algunos ejemplos, las micropartículas son de 1 a 80 micrómetros de diámetro, de 5 a 60 micrómetros de diámetro, o de 10 a 50 micrómetros de diámetro.

Las micropartículas comprenden preferiblemente un polímero biodegradable y uno o más de un agente bioactivo y agente de reticulación de liberación controlada. Los polímeros biodegradables adecuados para uso con la invención incluyen, sin limitación, poli(lactida), una poli(glicolida), una poli(lactida-co-glicolida), una poli(caprolactona), un poli(ortoéster), un poli(fosfazeno), un poli(hidroxitirato), un copolímero que contiene un poli(hidroxitirato), una poli(lactida-co-caprolactona), un policarbonato, una poliesteramida, un polianhídrido, una poli(dioxanona), un poli(alquilato de alquileo), un copolímero de polietilenglicol y un poliortoéster, un poliuretano biodegradable, un poli(aminoácido), una poliamida, una poliesteramida, un polieteréster, un poliactal, un policianoacrilato, un copolímero de poli(oxietileno)/poli(oxipropileno), poliacetales, policetales, polifosfoésteres, polihidroxivaleratos, o un copolímero que contiene un polihidroxivalerato, polioxalatos de alquileo, polisuccinatos de alquileo, poli(ácido maleico), y copolímeros, terpolímeros, combinaciones de los mismos.

El polímero biodegradable puede comprender uno o más restos de ácido láctico, ácido glicólico, lactida, glicolida, caprolactona, hidroxibutirato, hidroxivaleratos, dioxanonas, polietilenglicol (PEG), polióxido de etileno, o una combinación de los mismos. Más preferiblemente, el derivado de polisacárido hidrófobo se mezcla con uno o más polímeros que comprenden uno o más restos de lactida, glicolida, caprolactona, o una combinación de los mismos.

En algunos aspectos, el polímero biodegradable comprende uno o más restos de lactida. El polímero puede comprender cualquier resto de lactida, incluyendo todas las formas racémicas y estereoespecíficas de lactida, incluyendo, pero sin limitarse a, L-lactida, D-lactida, y D,L-lactida, o una mezcla de las mismas. Los polímeros útiles que comprenden lactida incluyen, pero no se limitan a, poli(L-lactida), poli(D-lactida), y poli(DL-lactida); y poli(lactida-co-glicolida), incluyendo poli(L-lactida-co-glicolida), poli(D-lactida-co-glicolida), y poli(DL-lactida-co-glicolida); o copolímeros, terpolímeros, combinaciones, o mezclas de los mismos. Los polímeros lactida/glicolida se pueden obtener convenientemente mediante polimerización en fundido a través de la apertura de anillo de monómeros de lactida y glicolida. Adicionalmente, los polímeros de DL-lactida racémica, L-lactida y D-lactida están comercialmente disponibles. Los L-polímeros son más cristalinos y se resorben más lentamente que los DL-polímeros. Además de los copolímeros que comprenden glicolida y DL-lactida o L-lactida, hay comercialmente disponibles copolímeros de L-lactida y DL-lactida. Los homopolímeros de lactida o glicolida también están comercialmente disponibles.

Cuando se usa poli(lactida-co-glicolida), poli(lactida), o poli(glicolida), la cantidad de lactida y glicolida en el polímero puede variar. Por ejemplo, el polímero biodegradable puede contener 0 a 100% en moles, 40 a 100% en moles, 50 a 100% en moles, 60 a 100% en moles, 70 a 100% en moles, o 80 a 100% en moles de lactida, y de 0 a 100% en moles, 0 a 60% en moles, 10 a 40% en moles, 20 a 40% en moles, o 30 a 40% en moles de glicolida, en el que la cantidad de lactida y glicolida es 100% en moles. En un aspecto adicional, el polímero biodegradable puede ser poli(lactida), 95:5 poli(lactida-co-glicolida), 85:15 poli(lactida-co-glicolida), 75:25 poli(lactida-co-glicolida), 65:35 poli(lactida-co-glicolida), o 50:50 poli(lactida-co-glicolida), en el que las relaciones son relaciones en moles.

En un aspecto adicional, el polímero biodegradable puede comprender una poli(caprolactona) o una poli(lactida-co-caprolactona). Por ejemplo, el polímero puede ser una poli(lactida-caprolactona), que, en diversos aspectos, puede ser 95:5 poli(lactida-co-caprolactona), 85:15 poli(lactida-co-caprolactona), 75:25 poli(lactida-co-caprolactona), 65:35 poli(lactida-co-caprolactona), o 50:50 poli(lactida-co-caprolactona), en el que las relaciones son relaciones en moles.

En una realización distinta de la invención, una composición comprende una micropartícula o nanopartícula que comprende un ligando que se puede unir a un tejido, hueso o cartílago particular para potenciar la retención de la micropartícula en una localización particular de un sujeto. Por ejemplo, un ligando se puede conjugar a la superficie de las micropartículas de manera que el ligando o resto seleccionador de diana se une a las micropartículas en un sitio diana, epitópico o receptor específico en el tejido, hueso o cartílago. Por ejemplo, un resto seleccionador de diana (por ejemplo, un anticuerpo o fragmento) se puede unir directamente al polímero, o vía un agente de reticulación, o vía un agente de reticulación biosensible. El resto seleccionador de diana puede actuar para suministrar o localizar la micropartícula polimérica hacia un área particular de un sujeto. Los ejemplos no limitantes de agentes o restos seleccionadores de diana pueden incluir agentes que se unen a folato, biotina, albúmina, péptidos, proteínas, polisacáridos, péptidos RGD, ligandos seleccionadores de diana glicosilados, lipoproteínas, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, enzimas, ácidos nucleicos, aptámeros, ligandos o péptidos específicos de tumores, ligandos o péptidos específicos de receptores, entre otros. La funcionalización de la superficie se puede

lograr enlazando covalentemente un componente secundario a la micropartícula.

El enlazamiento covalente de un ligando se puede lograr mediante una reacción de cicloadición 3+2 entre un resto reactivo en la micropartícula polimérica y el componente secundario. Por ejemplo, la micropartícula polimérica puede contener un resto diénico, y el componente secundario puede contener un dienófilo. Como alternativa, la micropartícula polimérica puede contener un dienófilo, y el componente secundario puede contener un dieno. El enlazamiento covalente se puede lograr mediante una reacción de cicloadición 2+2 entre un resto reactivo en la micropartícula polimérica y el componente secundario.

El enlazamiento covalente de un ligando también puede implicar enlazar un componente secundario a las micropartículas a través de un enlace de éter, imidato, tioimidato, éster, amida, tioéter, tioéster, tioamida, carbamato, disulfuro, hidrazida, éter de oxima, éster de oxima, y/o enlace amínico. Tales enlaces se pueden formar a partir de químicas de acoplamiento covalente conocidas, como las químicas reactivas de aminas, químicas reactivas de tioles, químicas reactivas de carboxilatos, químicas reactivas de hidroxilos, químicas reactivas de aldehídos y cetonas, químicas reactivas de hidrógenos activos, reacciones químicas fotorreactivas, químicas a base de redox, y similares. En un ejemplo, si el componente secundario o la partícula polimérica tiene un grupo amino y el otro tiene un grupo carboxilato, se pueden enlazar covalentemente vía un enlace peptídico. Esto se puede lograr típicamente usando un agente activante para mediar el acoplamiento. Los diversos agentes activantes que se pueden usar para la reacción de acoplamiento incluyen, pero no se limitan a, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), N,N-diisopropil-carbodiimida (DIP), hexafluorofosfato de benzotriazol-il-oxi-tris-(dimetilamino)fosfonio (BOP), hidroxibenzotriazol (HOBt), y N-metilmorfolina (NMM), incluyendo una mezcla de los mismos. La reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo en N-metilpirrolidona (NMP), o en DMF.

En otro ejemplo, la reacción de acoplamiento puede implicar el tratamiento de una sulfonamida con una hidroxilamina protegida, en presencia de EDC, HOBt, y NMM en DMF. Véase Tamura et al., J Med Chem 1998, 41, 640-649, que se incorpora aquí como referencia por su enseñanza de reacciones de acoplamiento de aminoácidos. Otras técnicas de conjugación se describen en Greg T. Hermanson, "Bioconjugate Techniques", Academic Press (Elsevier), 1996, que se incorpora aquí como referencia por su enseñanza de técnicas de conjugación. Esta realización de la invención se puede combinar con cualquiera de las composiciones y métodos descritos anteriormente.

En general, las composiciones de la invención se pueden administrar en una variedad de formas, tales como en una disolución acuosa estéril u otro vehículo farmacéuticamente aceptable, entre otras. Las disoluciones acuosas pueden comprender generalmente una concentración de 0,1 a 80 (por ejemplo 1-20) por ciento en peso de la formulación o composición (por ejemplo, el vehículo de suministro, vehículo de retención, agente de reticulación, o combinación de los mismos). En un ejemplo, la formulación tiene una viscosidad de al menos alrededor de 10 cps, a una velocidad de cizallamiento de alrededor de 0,1/segundo. Las presentes formulaciones son particularmente útiles como formulaciones inyectables, que se pueden inyectar en una localización de un sujeto a través de un dispositivo de suministro, tal como una aguja. El tamaño de la aguja puede estar relacionado con el tamaño de la localización que se esté tratando y las propiedades de la formulación. En el caso de articulaciones de rodilla humana, por ejemplo, el tamaño preferible de la aguja es un calibre de alrededor de 18 o más pequeño.

Las formulaciones se pueden esterilizar antes del uso. Por ejemplo, la formulación se puede esterilizar mediante métodos de esterilización normales, incluyendo radiación ionizante, tal como radiación gamma o radiación de haz de electrones, o exposición a óxido de etileno (EtO). En general, las formulaciones se pueden preparar mezclando los componentes manualmente o mediante otros métodos de mezclamiento mecánicos, cargando subsiguientemente la formulación en un dispositivo de suministro, tal como una jeringa, esterilizándolas, y envasándolas subsiguientemente, como un método ejemplar para preparar la formulación.

El modo de administración puede ser cualquier modo adecuado, por ejemplo inyección subcutánea, administración parenteral, administración entérica, y similar. Las formulaciones se inyectan preferiblemente, o simplemente se colocan en un sujeto en un sitio local. Otras modalidades de suministro convencionales incluyen catéteres, bombas de infusión, dispositivos de tipo lápiz, y similares, todos los cuales se pueden usar para el suministro local de la formulación.

Las composiciones comprenden generalmente una "cantidad eficaz" del agente bioactivo, que se refiere a una cantidad de la formulación que dará un resultado terapéutico deseado. La cantidad eficaz variará enormemente dependiendo de la composición, del agente bioactivo, y del trastorno o afección que se esté tratando. La cantidad eficaz real de la cantidad de dosificación de la composición administrada a un sujeto se puede determinar mediante factores físicos y fisiológicos tales como el peso corporal, la gravedad de la afección, el tipo de enfermedad que se esté tratando, intervenciones terapéuticas previas o concurrentes, idiopatía del paciente, y puede depender de la vía de administración. Dependiendo de la dosificación y la vía de administración, el número de administraciones de una dosis preferida y/o una cantidad eficaz puede variar según la respuesta del sujeto. El experto en la técnica puede determinar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica descrita.

La cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación para inyectarla en un área afectada o sitio de tratamiento depende de varios factores, incluyendo, pero sin limitarse a, la localización del sitio y el tamaño del área deseada de

inyección. Por ejemplo, se puede inyectar o infundir en el espacio intraarticular humano de la rodilla una cantidad terapéutica de hasta 5 ml de la formulación. El volumen de la formulación se puede ajustar fácilmente por alguien de pericia normal en esta técnica para inyecciones o suministro en otras áreas, incluyendo articulaciones, tales como la cadera, hombros, tobillos, codos, muñecas, dedos de los pies, dedos de las manos, y articulaciones de la carilla articular espinal. En el espacio subaracnoideo humano se puede inyectar o infundir hasta 10 ml.

En algunos ejemplos no limitantes, una dosis de un agente bioactivo que está presente en una composición de la invención puede comprender de alrededor de 1 microgramo/kg/peso corporal, alrededor de 5 microgramos/kg/peso corporal, alrededor de 10 microgramos/kg/peso corporal, alrededor de 50 microgramos/kg/peso corporal, alrededor de 100 microgramos/kg/peso corporal, alrededor de 200 microgramos/kg/peso corporal, alrededor de 350 microgramos/kg/peso corporal, alrededor de 500 microgramos/kg/peso corporal, alrededor de 1 miligramo/kg/peso corporal, alrededor de 5 miligramos/kg/peso corporal, alrededor de 10 miligramos/kg/peso corporal, alrededor de 50 miligramos/kg/peso corporal, alrededor de 100 miligramos/kg/peso corporal, alrededor de 200 miligramos/kg/peso corporal, alrededor de 350 miligramos/kg/peso corporal, alrededor de 500 miligramos/kg/peso corporal, hasta alrededor de 1000 mg/kg/peso corporal o más por administración, y cualquier intervalo derivable de ellos. En los ejemplos no limitantes de un intervalo derivable de los números enunciados aquí, se puede administrar un intervalo de alrededor de 5 mg/kg/peso corporal a alrededor de 100 mg/kg/peso corporal, alrededor de 5 microgramos/kg/peso corporal a alrededor de 500 miligramos/kg/peso corporal, etc., en base a los números descritos anteriormente.

La formulación de la invención también puede contener convenientemente epinefrina, dexametasona, u otros fármacos antiinflamatorios que reducen el flujo sanguíneo al sitio de infusión de la formulación.

Las composiciones se pueden administrar a cualquier sujeto deseado. El sujeto puede ser un vertebrado, tal como un mamífero, un pez, un pájaro, un reptil, o un anfibio. El sujeto de los métodos descritos aquí puede ser, por ejemplo, un ser humano, primate no humano, caballo, cerdo, conejo, perro, oveja, cabra, vaca, gato, cobaya o roedor. El término no representa una edad o sexo particular. De este modo, se pretenden cubrir sujetos adultos y neonatos, así como fetos, ya sea machos o hembras.

Los ejemplos de agentes bioactivos que se pueden incorporar en las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, pequeñas moléculas, péptidos, proteínas tales como hormonas, enzimas, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, conjugados de anticuerpos, ácidos nucleicos tales como haptámeros, ARNi, ARNpi, microARN, ADN, ARN, ácido nucleico antisentido o similar, análogos de ácidos nucleicos antisentido o similares, inhibidores de VEGF, lactonas macrocíclicas, agonistas de dopamina, antagonistas de dopamina, compuestos de bajo peso molecular, compuestos de alto peso molecular, o agentes bioactivos conjugados. Los agentes bioactivos contemplados para uso en las composiciones descritas incluyen agentes anabólicos, antiácidos, agentes antiasmáticos, agentes antiolesterolémicos y antilipídicos, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidiarreicos, antieméticos, agentes antiinfecciosos, incluyendo agentes antibacterianos y antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, agentes contra la manía, agentes antimetabolitos, agentes contra las náuseas, agentes antineoplásicos, agentes contra la obesidad, agentes antipiréticos y analgésicos, agentes antiespasmódicos, agentes antitrombóticos, agentes antitusivos, agentes antiuricémicos, agentes contra la angina de pecho, antihistaminas, supresores del apetito, sustancias biológicas, 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 de tejidos, relajantes uterinos, vitaminas, o materiales antigénicos.

Otros agentes bioactivos incluyen inhibidores de andrógenos, polisacáridos, factores de crecimiento, hormonas, factores contra la angiogénesis, dextrometorfano, hidrobromuro de dextrometorfano, noscapina, citrato de carbetapentano, hidrocloreuro de clofedianol, maleato de clorfeniramina, tartrato de fenindamina, maleato de pirilamina, succinato de doxilamina, citrato de feniltoloxamina, hidrocloreuro de fenilefrina, hidrocloreuro de fenilpropranolamina, hidrocloreuro de pseudoefedrina, efedrina, fosfato de codeína, sulfato de codeína, morfina, suplementos minerales, colestiramina, N-acetilprocainamida, acetaminofeno, aspirina, ibuprofeno, hidrocloreuro de fenilpropranolamina, cafeína, guaifenesina, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, péptidos, polipéptidos, proteínas, aminoácidos, hormonas, interferones, citocinas, y vacunas.

Los fármacos representativos que se pueden usar como agentes bioactivos incluyen, pero no se limitan a, fármacos peptídicos, fármacos proteicos, anticuerpos terapéuticos, anticalinas, materiales desensibilizantes, antígenos, agentes antiinfecciosos tales como antibióticos, agentes antimicrobianos, sustancias antivirales, antibacterianas, antiparasitarias, antifúngicas, y sus combinaciones, antialérgicos, esteroides androgénicos, descongestionantes, hipnóticos, agentes antiinflamatorios esteroideos, anticolinérgicos, simpatomiméticos, sedantes, mióticos, energizantes psíquicos, tranquilizantes, vacunas, estrógenos, agentes progestágenos, agentes hormonales, prostaglandinas, analgésicos, antiespasmódicos, antimaláricos, antihistaminas, agentes cardioactivos, agentes antiinflamatorios, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes antiparkinsonianos, agentes antihipertensivos, agentes bloqueantes β -adrenérgicos, agentes nutricionales, agentes anti-TNF, y los alcaloides de benzofenantridina.

El agente puede ser además una sustancia capaz de actuar como un estimulante, sedante, hipnótico, analgésico, anticonvulsionante, y similar.

Otros agentes bioactivos incluyen, pero no se limitan a, analgésicos tales como acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, y similares; anestésicos tales como lidocaína, xilocaína, y similares; anoréxicos tales como dexadrina, tartrato de fendimetrazina, y similares; antiartríticos tales como metilprednisolona, ibuprofeno, y similares; antiasmáticos tales como sulfato de terbutalina, teofilina, efedrina, y similares; antibióticos tales como sulfisoxazol, penicilina G, ampicilina, cefalosporinas, amicacina, gentamicina, tetraciclinas, cloranfenicol, eritromicina, clindamicina, isoniazida, rifampina, y similares; antifúngicos tales como anfotericina B, nistatina, ketoconazol, y similares; antivirales tales como aciclovir, amantadina, y similares; agentes contra el cáncer tales como ciclofosfamida, metotrexato, etretinato, y similares; anticoagulantes tales como heparina, warfarina, y similares; anticonvulsivos tales como fenitoína sódica, diazepam, y similares; antidepresivos tales como isocarboxazida, amoxapina, y similares; antihistaminas tales como difenhidramina HCl, maleato de clorfeniramina, y similares; hormonas tales como insulina, progestinas, estrógenos, corticoides, glucocorticoides, andrógenos, y similares; tranquilizantes tales como torazina, diazepam, clorpromazina HCl, reserpina, clordiazepóxido HCl, y similares; antiespasmódicos tales como alcaloides de belladona, hidrocloreuro de dicitlomina, y similares; vitaminas y minerales tales como aminoácidos esenciales, calcio, hierro, potasio, cinc, vitamina B₁₂, y similares; agentes cardiovasculares tales como prazosina HCl, nitroglicerina, propranolol HCl, hidralazina HCl, pancrelipasa, ácido succínico deshidrogenasa, y similares; péptidos y proteínas tales como LHRH, somatostatina, calcitonina, hormona del crecimiento, péptidos similares al glucagón, factor liberador del crecimiento, angiotensina, FSH, EGF, proteína morfogenética ósea (BMP), eritropoyetina (EPO), interferón, interleucina, colágeno, fibrinógeno, insulina, Factor VIII, Factor IX, Enbrel®, Rituxan®, Herceptin®, alfa-glucosidasa, Cerazyme/Ceredose®, vasopresina, ACTH, seroalbúmina humana, gamma-globulina, proteínas estructurales, proteínas del producto de la sangre, proteínas complejas, enzimas, anticuerpos, anticuerpos monoclonales, y similares; prostaglandinas; ácidos nucleicos; hidratos de carbono; grasas; narcóticos tales como morfina, codeína, y similares, psicoterapéuticos; antimaláricos, L-dopa, diuréticos tales como furosemida, espironolactona, y similares; fármacos contra la úlcera tales como ranitidina HCl, cimetidina HCl, y similares.

El agente bioactivo también puede ser un inmunomodulador, incluyendo, por ejemplo, citocinas, interleucinas, interferón, factor estimulante de colonias, factor de necrosis tumoral, y similares; alérgenos tales como caspa de gato, polen de abedul, ácaro doméstico, polen del pasto, y similares; antígenos de organismos bacterianos tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyrogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus mutans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Bordetella pertussis*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*, *Vibrio cholerae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Treponema pallidum*, *Leptospira interrogans*, *Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter jejuni*, y similares; antígenos de virus tales como viruela, gripe A y B, sincitial respiratorio, parainfluenza, sarampión, VIH, SARS, varicela zoster, herpes simple 1 y 2, citomegalovirus, Epstein-Barr, rotavirus, rinovirus, adenovirus, virus del papiloma, virus de la polio, paperas, rabia, rubéola, virus de Coxsackie, encefalitis equina, encefalitis japonesa, fiebre amarilla, fiebre del Valle del Rift, coriomeningitis linfocítica, hepatitis B, y similares; antígenos de organismos fúngicos, protozoarios y parasitarios tales como *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Nocardia asteroides*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia typhi*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma brucei*, *Entamoeba histolytica*, *Toxoplasma gondii*, *Trichomonas vaginalis*, *Schistosoma mansoni*, y similares. Estos antígenos pueden estar en forma de organismos muertos completos, péptidos, proteínas, glicoproteínas, hidratos de carbono, o combinaciones de los mismos.

En un aspecto específico adicional, el agente bioactivo comprende un antibiótico. El antibiótico puede ser, por ejemplo, uno o más de Amikacina, Gentamicina, Kanamicina, Neomicina, Netilmicina, Estreptomina, Tobramicina, Paromomicina, Ansamicinas, Geldanamina, Herbimicina, Carbacefem, Loracarbef, Carbapenems, Ertapenem, Doripenem, Imipenem/Cilastatina, Meropenem, Cefalosporinas (Primera generación), Cefadroxilo, Cefazolina, Cefalotin o Cefalotina, Cefalexina, Cefalosporinas (Segunda generación), Cefaclor, Cefamandol, Cefoxitina, Cefprozilo, Cefuroxima, Cefalosporinas (Tercera generación), Cefixima, Cefdinir, Cefditoren, Cefoperazona, Cefotaxima, Cefpodoxima, Ceftazidima, Ceftibuten, Ceftizoxima, Ceftriaxona, Cefalosporinas (Cuarta generación), Cefepima, Cefalosporinas (Quinta generación), Cefetoprol, Glicopéptidos, Teicoplanina, Vancomicina, Macrólidos, Azitromicina, Claritromicina, Diritromicina, Eritromicina, Roxitromicina, Troleandomicina, Telitromicina, Espectinomicina, Monobactamas, Aztreonam, Penicilinas, Amoxicilina, Ampicilina, Azlocilina, Carbenicilina, Cloxacilina, Dicloxacilina, Flucloxacilina, Mezlocilina, Meticilina, Nafcilina, Oxacilina, Penicilina, Piperacilina, Ticarcilina, Polipéptidos, Bacitracina, Colistina, Polimixina B, Quinolonas, Ciprofloxacina, Enoxacina, Gatifloxacina, Levofloxacina, Lomefloxacina, Moxifloxacina, Norfloxacina, Ofloxacina, Trovafloxacina, Sulfonamidas, Mafenida, Prontosil (arcao), Sulfacetamida, Sulfametizol, Sulfanilimida (arcao), Sulfasalazina, Sulfisoxazol, Trimetoprima, Trimetoprima-Sulfametoxazol (Co-trimoxazol) (TMP-SMX), Tetraciclinas, incluyendo Demeclociclina, Doxiciclina, Minociclina, Oxitetraciclina, Tetraciclina, y otras; Arsdenamina, Cloranfenicol, Clindamicina, Lincomicina, Etambutol, Fosfomicina, Ácido Fusídico, Furazolidona, Isoniazida, Linezolid, Metronidazol, Mupirocina, Nitrofurantoína, Platensimicina, Pirazinamida, Quinupristina/Dalfopristina, Rifampicina (Rifampina en los Estados de Unidos de América), Tinidazol, Ropinerol, Ivermectina, Moxidectina, Afamelanotida, Cilengitida, o una combinación de los mismos. En un aspecto, el agente bioactivo puede ser una combinación de rifampicina (rifampina en los Estados

Unidos de América) y minociclina.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende: un agente bioactivo liberable, un polímero de vehículo de retención, y un agente de reticulación para reticular *in situ* el polímero de vehículo de retención en un sujeto, y un vehículo de suministro, en la que el polímero de vehículo de retención es un polímero que se puede reticular para formar una red polimérica que retiene el agente bioactivo liberable, en la que el vehículo de suministro es una micropartícula polimérica biodegradable, y en la que el agente de reticulación está presente en el vehículo de suministro que permite la liberación controlada o prolongada del agente de reticulación y proporciona una dosis prolongada del agente de reticulación para la reticulación de forma continua del polímero de vehículo de retención.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1, que comprende además una micropartícula polimérica biodegradable que comprende el agente bioactivo encapsulado en ella.
3. La composición de la reivindicación 2, en la que la micropartícula polimérica biodegradable comprende poli(lactida), poli(glicolida), poli(lactida-co-glicolida), poli(caprolactona), o un copolímero, mezcla, o formulación de las mismas.
- 15 4. La composición de la reivindicación 2, en la que el agente de reticulación se disuelve o dispersa en la micropartícula polimérica biodegradable.
5. La composición de la reivindicación 1, en la que el agente de reticulación comprende una sal que comprende un ion multivalente.
6. La composición de la reivindicación 1, en la que el agente de reticulación comprende un péptido cargado o proteína cargada.
- 20 7. La composición de la reivindicación 1, en la que el polímero de vehículo de retención es un ácido hialurónico.
8. La composición de la reivindicación 7, en la que el ácido hialurónico es un ácido hialurónico reticulado.
9. La composición de la reivindicación 1, en la que el agente de reticulación comprende calcio, cinc, estroncio, magnesio, bario, manganeso, cobre, hierro, o una combinación de los mismos.
- 25 10. La composición de la reivindicación 1, en la que el agente de reticulación es cloruro de calcio, cloruro de cinc, o cloruro de magnesio.
11. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para preparar una formulación adecuada para suministrar un agente bioactivo a un sujeto inyectando la formulación en el sujeto.
- 30 12. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que la micropartícula polimérica biodegradable comprende un ligando que se une a un tejido articular.