

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 448**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/18** (2006.01)

**A61L 27/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.03.2015 PCT/EP2015/054785**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.10.2015 WO15154924**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2015 E 15708223 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018 EP 3129073**

54 Título: **Poliesteramida biodegradable usada para el tratamiento de trastornos artríticos**

30 Prioridad:

**08.04.2014 EP 14163862**

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

**16.04.2019**

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)  
Het Overloon, 1  
6411 TE Heerlen, NL**

72 Inventor/es:

**THIES, JENS CHRISTOPH;  
SCHUMANN, DETLEF OLAF ALEXANDER;  
MIHOV, GEORGE y  
BERARD, JULIEN FRANÇOIS**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 709 448 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

Poliesteramida biodegradable usada para el tratamiento de trastornos artríticos

5 La presente invención se refiere a una formulación inyectable en un paciente humano o veterinario que comprende micropartículas dimensionadas para inyección, en donde las micropartículas comprenden un analgésico o un fármaco antiinflamatorio modificador de la enfermedad y uno o más polímeros biocompatibles que comprenden un copolímero de poliesteramida biodegradable que comprende la Fórmula estructural (I) para el uso en el tratamiento de trastornos artríticos. La presente invención se refiere además a la formulación para el uso en el tratamiento de trastornos artríticos que se administra mediante 1 o 2 inyecciones al año.

10 Los trastornos artríticos están relacionados con una reacción inflamatoria fuerte que provoca dolor e incomodidad a un paciente. El dolor está asociado con muchas afecciones médicas y afecta a millones de personas. The American Pain Foundation presenta que más de 50 millones de americanos sufren dolor crónico incluyendo un 20 por ciento de individuos de 60 años y más que están afectados por artritis o dorsalgia. Por otra parte, casi 25 millones de americanos experimentan cada año dolor agudo debido a lesiones u operaciones quirúrgicas. El coste implicado en el tratamiento del dolor se ha estimado en 100.000 millones de dólares al año. Además de su carga económica, el dolor tiene un enorme efecto sobre la calidad de vida de los individuos afectados y es una de las causas más comunes de incapacidades agudas o crónicas.

20 El cuerpo humano percibe dolor cuando los tejidos corporales, incluyendo las fibras nerviosas, son dañados por patógenos, traumatismo, afecciones inflamatorias o estímulos nocivos que varían de estímulos mecánicos dañinos o nocivos, estímulos calientes y/o fríos o estímulos químicos. Los mastocitos asociados con el tejido y las fibras nerviosas dañados inician el proceso de inflamación al secretar mediadores inflamatorios, p. ej. factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), histamina, interleucina-1 (IL-1), IL-6, IL-8 y factores de crecimiento nervioso (NGF). Estos mediadores hacen que otras células, tales como monocitos, neutrófilos y células similares, migren a la zona del traumatismo. Además, estos mediadores también ayudan a algunos de los glóbulos blancos, tales como los fagocitos, a activar sus propios mediadores inflamatorios. Se ha mostrado que los mediadores inflamatorios, tales como NGFs, secretados por células y fibras nerviosas dañadas o irritadas incrementan el número de fibras nerviosas activas.

30 Los mediadores inflamatorios implicados en el dolor están relacionados con diversos trastornos que pueden incluir sin limitación: artritis, por ejemplo osteoartritis, artritis reumatoide, lumbalgia, artritis psoriásica, artritis autoinmunitaria, artritis séptica o sinovitis. En general, la inflamación es una respuesta normal y esencial a cualquier estímulo nocivo y puede variar de una respuesta localizada a una generalizada. La respuesta inflamatoria sigue generalmente a una secuencia de episodios que incluyen 1) una lesión inicial que provoca la liberación de mediadores inflamatorios, tales como histamina, serotonina, leucocininas, SRS-A, enzimas lisosómicas, linfocininas, prostaglandinas, etc.; 2) vasodilación, incluyendo permeabilidad y exudación vasculares; 3) migración de leucocitos, quimiotaxia y fagocitosis; y 4) proliferación de células del tejido conectivo.

40 La artritis es una forma de trastorno artrítico que implica la inflamación de una o más articulaciones. Existen más de 100 formas diferentes de artritis. La forma más común, la osteoartritis (enfermedad articular degenerativa) es un resultado de traumatismo en la articulación, infección de la articulación o la edad. Otras formas de artritis son artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedades autoinmunitarias relacionadas. La artritis séptica está provocada por una infección de la articulación.

45 La osteoartritis puede afectar a las articulaciones tanto mayores como menores del cuerpo incluyendo las manos, las muñecas, el hombro, los pies, la espalda, la cadera, la columna dorsal o la rodilla. La osteoartritis hace que el cartílago se degenera y finalmente hace que los dos huesos opuestos se erosionen entre sí. Inicialmente, la afección empieza con un pequeño dolor durante las actividades, pero pronto el dolor puede ser continuo e incluso producirse mientras se está en un estado de reposo. La osteoartritis afecta típicamente a las partes de cuerpo que cargan peso, tales como las caderas, las rodillas, la columna vertebral, así como la pelvis y los hombros. A diferencia de la artritis reumatoide, la osteoartritis es lo más comúnmente una enfermedad de la vejez. Más del 30 por ciento de las mujeres tienen algún grado de osteoartritis a los 65 años de edad. Factores de riesgo para la osteoartritis incluyen traumatismo previo de la articulación, obesidad y un estilo de vida sedentario.

55 La osteoartritis, como la artritis reumatoide, no se puede curar hasta ahora. Las medicaciones para el dolor son ampliamente requeridas por individuos con osteoartritis, especialmente se sabe en la técnica que los fármacos antiinflamatorios son útiles para tratar la inflamación. Dentro de los fármacos antiinflamatorios, los corticosteroides se usan a menudo para tratar el dolor. Los corticosteroides influyen en todos los tejidos del cuerpo y producen diversos efectos celulares. Estos esteroides regulan la biosíntesis y el metabolismo de carbohidratos, lípidos, proteínas y el equilibrio de agua y electrolitos. Los corticosteroides que influyen en la biosíntesis o el metabolismo celulares se denominan glucocorticoides mientras que los que afectan al equilibrio de agua y electrolitos son mineralocorticoides.

65 A menudo se usan inyecciones de corticosteroides para aliviar el dolor, por ejemplo en la osteoartritis. Sin embargo, el beneficio clínico de estas inyecciones es controvertido, debido a que se han asociado complicaciones con

inyecciones de esteroides en embolada grandes. Por otra parte, estos productos son de corta acción y solamente proporcionan un alivio del dolor a corto plazo.

5 El documento US2012282298 divulga una formulación de liberación controlada o sostenida a largo plazo de un corticosteroide de Clase B que comprende micropartículas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico usadas para el tratamiento de osteoartritis, artritis reumatoide, artritis gotosa aguda o sinovitis. Sin embargo, la desventaja de esta formulación es que los copolímeros de ácido láctico-glicólico se degradan hidrolíticamente con lo que se liberan subproductos ácidos durante la degradación del polímero.

10 El propósito de la presente invención es vencer las susodichas desventajas y proporciona una concentración terapéutica local de fármacos en un modo de liberación sostenida. Las enfermedades degenerativas de las articulaciones implican a menudo episodios inflamatorios exacerbados (inducidos por actividad intensa, por ejemplo) durante los cuales el dolor experimentado por el paciente es más intenso. Sería deseable proporcionar una liberación de fármacos según la intensidad del dolor.

15 Por otra parte, un propósito de la presente invención es proporcionar un manejo del dolor más eficaz que signifique un alivio del dolor más adecuado a largo plazo al proporcionar una liberación sostenida de fármacos a la dosificación terapéutica.

20 Un propósito adicional de la presente invención es ofrecer más estabilidad a los fármacos en comparación con formulaciones que comprenden poliésteres tales como PLGA para la liberación de fármacos a medida que los poliésteres se degradan mediante hidrólisis y liberan entidades ácidas.

25 El propósito de la presente invención se alcanza al proporcionar una formulación inyectable en un paciente humano o veterinario para el tratamiento de un trastorno artrítico, que comprende micropartículas dimensionadas para inyección, en donde las micropartículas comprenden un analgésico o un fármaco antiirreumático y uno o más polímeros biocompatibles que comprenden un copolímero de poliesteramida biodegradable que comprende la fórmula estructural (I).

30 Sorprendentemente, se ha encontrado que la formulación para el tratamiento de trastornos artríticos proporciona una liberación sostenida de fármacos que responde al nivel de inflamación y proporciona un alivio del dolor adecuado a largo plazo, lo que en la presente significa múltiples meses. Se ha encontrado que la liberación de fármacos del artículo depende del nivel de inflamación. Esto significa que la liberación de fármacos puede estar guiada por la inflamación, lo que se denomina liberación inducida por inflamación. Por otra parte, cuando el proceso inflamatorio se frena, entonces la liberación de fármaco se frenará así como se minimiza la exposición innecesaria de fármaco.

35 La presente invención proporciona el uso de artículos de liberación sostenida que comprenden copolímeros de poliesteramida biodegradables para el aporte local de analgésicos o fármacos antiirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) para tratar el dolor provocado por una enfermedad inflamatoria tal como trastornos artríticos. Más específicamente, la invención proporciona una dosis aportada localmente de un analgésico o un fármaco antiirreumático modificador de la enfermedad que se puede liberar de un modo sostenido a través de los artículos que comprenden el copolímero de poliesteramida biodegradable cerca de la zona de una fuente de dolor del paciente.

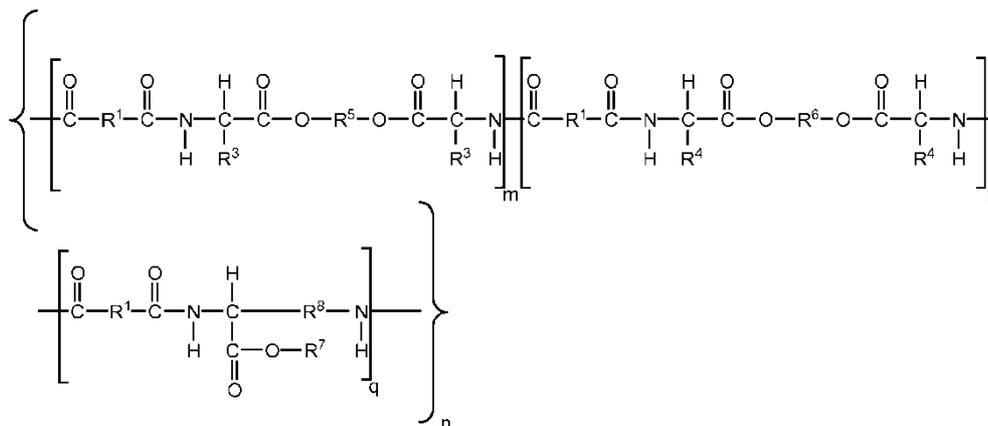
45 Preferiblemente, la formulación se usa para el tratamiento de la artritis, más preferiblemente, la formulación se usa para el tratamiento de la osteoartritis. Lo más preferiblemente, la formulación se usa para el tratamiento de la osteoartritis de la rodilla.

50 Copolímeros de poliesteramida biodegradables que comprenden al menos un diol de 1,4:3,6-dianhidrohexitol bicíclico se conocen del documento US8445007. El documento US8445007 divulga copolímeros de PEA que comprenden dos elementos fundamentales basados en (bis-a-aminoácido) con una mejora significativa en las propiedades mecánicas. La incorporación de un fragmento bicíclico de 1,4:3,6-dianhidrohexitol como el residuo diólico en al menos uno de las dos elementos fundamentales basados en bis(a-aminoácido) en las PEA confiere una alta temperatura de transición vítrea (Tg) al polímero. Estas PEA son adecuados para ciertas aplicaciones que requieren una combinación de hidrofobia, temperatura de transición vítrea (Tg) relativamente alta y propiedades de elongación o flexibilidad variables. Se divulga además que estas PEA se pueden usar para la fabricación de dispositivos quirúrgicos tales como suturas quirúrgicas, tornillos quirúrgicos, placas implantables, barras implantables, endoprótesis vasculares o derivaciones para diálisis. Se divulgan partículas como una posible forma de aporte de fármaco. Sin embargo, esta patente no menciona nada acerca de una formulación usada para el tratamiento de trastornos artríticos.

60 Los polímeros representados por la Fórmula (I) tienen una temperatura de transición vítrea superior que es beneficiosa para la estabilidad de conformación de los artículos y la capacidad de inyección de la formulación. Por otra parte, las PEA de esta composición muestran un mejor equilibrio entre la elución del fármaco y las propiedades de biodegradación.

65

El copolímero de poliesteramida es un copolímero aleatorio que comprende la siguiente fórmula estructural (I)



Fórmula (I)

5 en la que

- m varía de 0,01-0,99; p varía de 0,99-0,01; y q varía de 0,99-0,01;

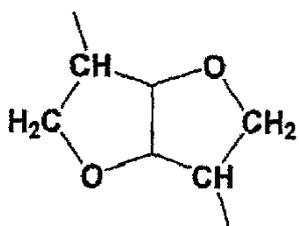
- n varía de 5-100

10 - R<sub>1</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>) y combinaciones de los mismos;

15 - R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> en una sola unidad de esqueleto m o p, respectivamente, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, -CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>-CO-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-, H<sub>2</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, fenil-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH<sub>3</sub>, HO-p-fenil-CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-, fenil-NH-, NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>- o NH<sub>2</sub>-CH=N-CH=C-CH<sub>2</sub>-

- R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en alquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>).

- R<sub>6</sub> se selecciona de fragmentos bicíclicos de 1,4:3,6-dianhidrohexitoles de fórmula estructural (II);



Fórmula II

- R<sub>7</sub> es hidrógeno, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo protector tal como bencilo;

20 - R<sub>8</sub> es independientemente alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>).

Según se usa en la presente, el término "alquileo" se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada incluyendo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-hexilo y similares.

25 El término "arilo" se usa con referencia a las fórmulas estructurales de la presente para indicar un radical fenilo o un radical carbocíclico bicíclico condensado en orto que tiene aproximadamente de nueve a diez átomos en el que al menos un anillo es aromático. Ejemplos de arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo y nitrofenilo.

30 Al menos uno de los alfa-aminoácidos usados en los copolímeros es un alfa-aminoácido natural. Por ejemplo, cuando los R<sub>3</sub>s o R<sub>4</sub>s son CH<sub>2</sub>Ph, el alfa-aminoácido natural usado en la síntesis es L-fenilalanina. En alternativas en las que los R<sub>3</sub>s o R<sub>4</sub>s son CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, el copolímero contiene el aminoácido natural, leucina. Al variar

independientemente los R<sub>3</sub>s y R<sub>4</sub>s dentro de las variaciones de los dos comonomeros que se describen en la presente, también se pueden usar otros alfa-aminoácidos naturales, p. ej., glicina (cuando los R<sub>3</sub>s o R<sub>4</sub>s sean -H), alanina (cuando los R<sub>3</sub>s o R<sub>4</sub>s sean CH<sub>3</sub>), valina (cuando los R<sub>3</sub>s o R<sub>4</sub>s sean CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), isoleucina (cuando los R<sub>3</sub>s o R<sub>4</sub>s sean CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), fenilalanina (cuando los R<sub>3</sub>s o R<sub>4</sub>s sean CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), lisina (cuando los R<sub>3</sub>s o R<sub>4</sub>s sean (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>); o metionina (cuando los R<sub>3</sub>s o R<sub>4</sub>s sean -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(CH<sub>3</sub>), y mezclas de los mismos.

Lo más preferiblemente, el copolímero de poliesteramida de Fórmula (I) comprende m+p+q=1, q=0,25, p=0,45 con lo que R<sub>1</sub> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> en las unidades de esqueleto m y p es (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-, R<sub>5</sub> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, R<sub>6</sub> es un fragmentos bicíclicos de 1,4:3,6-dianhidrohexitoles de fórmula estructural (II); R<sub>7</sub> es un grupo bencilo (Bz) y R<sub>8</sub> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-. Esta poliesteramida se denomina además PEA-III-Bz de Fórmula (III).

Los copolímeros de PEA tienen preferiblemente un peso molecular en número (Mn) medio de 15.000 a 200.000 daltons. Los copolímeros de PEA descritos en la presente se pueden fabricar en una variedad de pesos moleculares y una variedad de proporciones relativas de las dos unidades que contienen bis-(alfa-aminoácido) y el monómero basado en lisina opcional del copolímero. El peso molecular apropiado para un uso particular es determinado fácilmente por un experto en la técnica. Un Mn adecuado será del orden de aproximadamente 15.000 a aproximadamente 100.000 daltons, por ejemplo de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 80.000 o de aproximadamente 35.000 a aproximadamente 75.000. Mn se mide a través de GPC en THF con poliestireno como patrón.

El procedimiento de polimerización básica de poliesteramidas se basa en el procedimiento descrito por G. Tsitlanadze y cols. J. Biomater. Sci. Polym. Edn. (2004) 15:1-24, sin embargo, se usaron diferentes elementos fundamentales y grupos activadores.

Las poliesteramidas de Fórmula (I) se sintetizan, por ejemplo, a través de la policondensación en solución de sales de diaminas de sulfonato de para-tolueno con diácidos activados. Típicamente, se usan dimetilsulfóxido o dimetilformamida como disolvente. Típicamente, cuando se añade trietilamida como una base, la reacción se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte a 60°C durante 24-72 horas bajo agitación constante. Posteriormente, la mezcla de reacción obtenida se purifica a través de una precipitación en agua seguido por una precipitación orgánica y filtración. El secado bajo presión reducida da la poliesteramida.

Más específicamente, los copolímeros de poliesteramida de Fórmula (I) se pueden fabricar según el esquema 1. En el esquema 1, se fabrica específicamente PEA-III-Bz de Fórmula (III).

Según se usa en la presente, el término "artículos" se refiere a micropartículas. Los artículos están dimensionados para inyección, lo que significa que se pueden inyectar a través de una aguja de jeringa farmacéutica que tiene un diámetro interno aproximadamente de calibre 18-30. La estabilidad de los artículos es un factor crítico para la capacidad de inyección de la formulación. Por lo tanto, es extremadamente importante que los artículos, tales como, por ejemplo, las micropartículas, permanezcan estables y no se agreguen.

Según se usa en la presente, el término fármaco incluye analgésicos o fármacos antiirreumáticos modificadores de la enfermedad. Los analgésicos se seleccionan preferiblemente del grupo de fármacos antiinflamatorios, fármacos anestésicos locales u opioides. Los fármacos antiinflamatorios pueden ser fármacos antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos (NSAID).

Ejemplos de agentes antiinflamatorios esteroideos incluyen corticosteroides tales como dipropionato de alclometasona, amcinonida, amcinafel, amcinafida, beclametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, propionato de clobetasona, cloroprednisona, clocortelona, cortisol, cortisona, cortodoxona, diacetato de difluorasona, descinolona, desonida, defluprednato, dihidroxicortisona, desoximetasona, dexametasona, deflazacort, diflorasona, diacetato de diflorasona, diclorisona, ésteres de betametasona, fluzacort, flucetonida, flucoronida, fludrotisona, fluorocortisona, flumetasona, flunisolida, fluocinonida, fluocinolona, acetónico de fluocinolona, flucortolona, fluperolona, fluprednisolona, acetónido de fluoandrenolona, acetónido de fluocinolona, flurandrenolida, fluorametolona, propionato de fluticasona, hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona, hidrocortamato, lotepredol, medrisona, meprednisona, metilprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, acetato de parametasona, prednisona, prednisolona, prednidona, acetónido de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona y triamcinolona, sales de los mismos, derivados de los mismos y mezclas de los mismos. Según se usa en la presente, el término "derivado" se refiere a cualquier sustancia que sea suficientemente similar estructuralmente al material que se identifica como un derivado de modo que tenga una funcionalidad o actividad, por ejemplo, eficacia terapéutica, sustancialmente similar al material cuando la sustancia se usa en lugar del material.

El corticosteroide más preferido en la formulación usada para el tratamiento de trastornos artríticos es acetónico de triamcinolona o un análogo químico disponible comercialmente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ejemplos de agentes antiinflamatorios no esteroideos incluyen ibuprofeno, diclofenaco, meloxicam, naproxeno, etofenamato, inhibidores de COX-2 tales como rofecoxib o celecoxib y derivados de los mismos, y similares y mezclas de los mismos.

- 5 Los agentes antiinflamatorios no esteroideos más preferidos en la formulación usada para el tratamiento de trastornos artríticos es un inhibidor de COX-2 tal como celecoxib o un análogo químico disponible comercialmente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ejemplos de opioides incluyen codeína o morfina.

- 10 Ejemplos de anestésicos locales incluyen lidocaína o ropivacaína.

Ejemplos de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad son abatacept, adalimumab, azatioprina, cloroquina, D-penicilamina, etanercept, golimumab, infliximab, leflunomida, metotrexato, minociclina, rituximab o sulfasalacina, auranofina, ciclofosfamida o ciclosporina.

- 15

La formulación usada para el tratamiento de trastornos artríticos puede comprender cualquier artículo adecuado que se pueda inyectar en un paciente humano o veterinario. En el caso de que el artículo sea una micropartícula, la micropartícula está dimensionada de modo que se pueda inyectar a través de una aguja de jeringa farmacéutica que tenga un diámetro interno aproximadamente de calibre 18-30.

- 20

El tamaño de las micropartículas puede variar entre 0,1-1000 micrómetros. Típicamente, el diámetro medio de las micropartículas dado por la teoría de Fraunhofer en porcentaje en volumen varía de 100 nm a 1000  $\mu$ m. El diámetro medio preferido puede variar de 1-200  $\mu$ m, más preferiblemente de 5-80  $\mu$ m. Se prevé que las partículas con un diámetro medio de menos de 1000 nm sean nanopartículas. En particular, el diámetro de partícula según se usa en la presente es el diámetro que es determinable por un Malven Mastersizer 2000. Las partículas se pueden definir y clasificar de diversos modos diferentes dependiendo de su estructura, tamaño o composición específicos, véase, p. ej. Encyclopaedia of Controlled drug delivery Vol2 Índice M-Z, Capítulo: Microencapsulation Wiley Interscience, páginas 493-496. Si las partículas son demasiado pequeñas o no analizables mediante dispersión de luz, lo que puede ser el caso con nanopartículas debido a sus propiedades ópticas, entonces se pueden usar microscopía electrónica de barrido (SEM) o microscopía electrónica de transmisión (TEM) para determinar el diámetro de partícula. Las micropartículas pueden comprender uno o más analgésicos. El analgésico o los analgésicos pueden estar dispersados más o menos homogéneamente dentro de las micropartículas. El analgésico también puede estar situado dentro del núcleo o la envuelta de la micropartícula.

- 25  
30  
35

Además de las poliesteramidas biodegradables que se representan mediante la fórmula (I), las micropartículas pueden comprender además uno o más de otros polímeros seleccionados del grupo de polímeros biocompatibles.

Ejemplos de polímeros biocompatibles son poli(ortoésteres), poli(anhídridos), poli(ácido D,L-láctico), poli(ácido L-láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de poli(ácido láctico) y ácido glicólico, poli(L-láctido), poli(D,L-láctido), poli(glicólido), poli(D,L-láctido-co-glicólido), poli(L-láctido-co-glicólido), poli(fosfoésteres), poli(carbonato de trimetileno), poli(oxaésteres), poli(oxaamidas), poli(carbonato de etileno), poli(carbonato de propileno), poli(fosfoésteres), poli(fosfacenos), poli(carbonatos derivados de tirosina), poli(arilatos derivados de tirosina), poli(iminocarbonatos derivados de tirosina), copolímeros de estos polímeros con poli(etilenglicol) (PEG), o combinaciones de los mismos.

- 40  
45

En principio, las micropartículas se pueden preparar de un modo conocido en la técnica, con la condición de que los polímeros usados en la técnica anterior se reemplacen por las poliesteramidas biodegradables de Fórmula (I). En general, las partículas se pueden preparar, por ejemplo, a través de agregación con calor o ajuste del pH, a través de coacervación (separación de fases), a través de secado por pulverización o a través de extracción con disolventes. Una visión general de los métodos de preparación ha sido divulgada en J. Control Release, 102:313-332, en 2005 por Freitas S y cols. Las micropartículas usadas en la formulación de la presente invención se preparan preferiblemente a través de un método de emulsión de aceite en agua. Este método se divulga con detalle en el Ejemplo 1.

- 50  
55

Si se desea, las micropartículas se pueden cargar con uno o más analgésicos. La carga se puede alcanzar al formar las micropartículas en presencia del analgésico o posteriormente. Para alcanzar micropartículas con una alta cantidad de analgésico, generalmente se prefiere preparar las micropartículas en presencia del analgésico. En particular, en caso de que el analgésico sea sensible, se prefiere cargar las micro- o nanopartículas después de que se hayan formado. Esto se puede conseguir al poner en contacto las micropartículas con el analgésico y permitir que el analgésico se difunda en las micropartículas y/o se adhiera/adsorba a la superficie de las mismas.

- 60

Según la invención, es posible proporcionar micropartículas con uno o más analgésicos con una eficacia de encapsulación satisfactoria. (es decir, la cantidad de analgésico en las partículas, dividida por la cantidad de analgésico usada). La eficacia de carga depende del analgésico usado.

- 65

Se pueden preparar varios tipos de estructuras de micropartícula, estas incluyen estructuras sustancialmente homogéneas. Sin embargo, en caso de que se haya liberado más de un analgésico o en caso de que se necesiten una o más funcionalidades, se prefiere que las micropartículas estén provistas de una estructura que comprende un núcleo interno y una envuelta externa. Una estructura de núcleo/envuelta permite un modo de acción más múltiple, por ejemplo en el aporte farmacológico de compuestos incompatibles o en el diagnóstico por imagen. La envuelta se puede aplicar después de la formación del núcleo usando un secador de pulverización. El núcleo y la envuelta pueden comprender el mismo polímero o polímeros diferentes con agentes activos diferentes. En este caso, es posible liberar los agentes bioactivos a diferentes velocidades. También es posible que el agente bioactivo solo esté presente en el núcleo y que la envuelta esté compuesta por un polímero.

Las micropartículas también pueden estar presentes en una forma pulverizable como una suspensión en una forma libre o en una formulación en gel que se forma in situ.

La formulación se usa para el tratamiento de trastornos artríticos, preferiblemente artritis, más preferiblemente osteoartritis, lo más preferiblemente osteoartritis de la rodilla. La formulación usada para el tratamiento de trastornos artríticos se administra preferiblemente en 1 o 2 inyecciones al año. El alcance de la invención es definido por las reivindicaciones. Cualesquiera referencias en la descripción a métodos de tratamiento se refieren a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento del cuerpo de un ser humano (o un animal) mediante terapia (o para diagnóstico). La presente invención también se refiere a un método para tratar el dolor o la inflamación en un paciente humano o veterinario, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la formulación.

Por otra parte, la presente invención se refiere a un método para frenar, detener o invertir el daño tisular estructural progresivo asociado con una enfermedad inflamatoria crónica en un paciente humano o veterinario, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la formulación. La formulación se administra preferiblemente en 1 o 2 inyecciones al año.

La presente invención se describirá ahora con detalle con referencia a las siguientes Figuras y ejemplos no limitativos que están solamente a modo de ilustración.

Figuras

FIG. 1: fotografía de SEM de las micropartículas

FIG. 2: Distribución de tamaños de una pluralidad de micropartículas

FIG 3: Muestra el efecto biológico en la reducción de la inflamación (experimento in vivo basado en ensayos celulares. Niveles de PGE-2 procedentes de condrocitos humanos en presencia de partículas de PEA-III-Bz.

FIG 4: Liberación de fluoresceína acumulativa de películas de PEA-III-Bz. Efecto del lisado de células inflamatorias: etapa 1 liberación conducida por difusión, etapa 2 en presencia de (la solución de células inflamatorias rotas proporciona un lisado) lisado, etapa 3 liberación conducida por difusión después de la degradación parcial por lisados.

FIG 5: Velocidad de liberación de fluoresceína. Efecto del lisado de células inflamatorias.

FIG 6: Distribución de tamaños mediante dispersión de luz de micropartículas de PEA-I-Bz después de que sean sumergidas en agua durante 10 minutos. La segunda foto de la distribución de tamaños es un signo de aglomeración de partículas

FIG 7: Distribución de tamaños mediante dispersión de luz de micropartículas de PEA-I-Bz después de que sean sumergidas en agua durante 400 minutos. Se puede observar e incrementar de partículas grandes así como una ampliación de la distribución de tamaños en comparación con la medida realizada 10 minutos después de la inmersión.

FIG 8: Distribución de tamaños mediante dispersión de luz de micropartículas de PEA-III-Bz después de que sean sumergidas en agua durante 10 minutos

FIG 9: Distribución de tamaños mediante dispersión de luz de micropartículas de PEA-III-Bz después de que sean sumergidas en agua durante 400 minutos.

FIG 10: Representación microscópica (óptica) de micropartículas de PEA-I-Bz después de ser sumergidas en agua durante 10 minutos. Los aglomerados están rodeados de círculos.

FIG 11: Representación microscópica (óptica) de micropartículas de PEA-I-Bz después de ser sumergidas en agua durante 400 minutos. Los aglomerados están rodeados de círculos.

5 FIG 12: Representación microscópica (óptica) de micropartículas de PEA-III-Bz después de ser sumergidas en agua durante 10 minutos. No se observan aglomerados de partículas.

FIG 13: Representación microscópica (óptica) de micropartículas de PEA-III-Bz después de ser sumergidas en agua durante 400 minutos. No se observan aglomerados de partículas.

#### Materiales

10 La concentración de PGE-2 se compara con los niveles producidos en estado normal (Control - experimento).

La presencia de TnF- $\alpha$  incrementa la producción de PGE-2 a partir de condrocitos (experimento Control+) hasta 300%

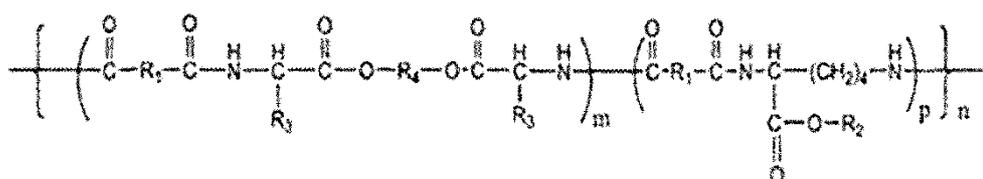
La presencia de partículas vacías no influye sobre la producción de PGE-2 a partir de condrocito en comparación con Control+ experimento.

15 0,1  $\mu$ M de TAA detiene la producción de PGE-2 por condrocitos. Esto ilustra que el acetónido de triamcinolona reduce la inflamación.

Los condrocitos incubados con micropartículas cargadas con TAA no producen PGE-2. Estas condiciones muestran que las micropartículas liberan un agente activo que limita la inflamación de condrocito humano, esto, incluso cuando está estimulado por TnF- $\alpha$ .

20 Se usan polímeros de PEA-III-Bz en los siguientes ejemplos. Una descripción más ampliada de PEA-III-Bz es poli-8-[(L-Leu-DAS)<sub>0,45</sub>(L-Leu-6)<sub>0,3</sub>-[L-Lys(Bz)]<sub>0,25</sub>. La estructura se da en la Fórmula III. Las fracciones indican fracciones globales de los monómeros en la síntesis dada en el esquema 1.

Se usan polímeros de PEA-I-Bz en micropartículas para comparación con micropartículas de PEA-III-Bz. La estructura de las poliesteramidas PEA-I-Bz se da en la Fórmula (IV) posterior.



25

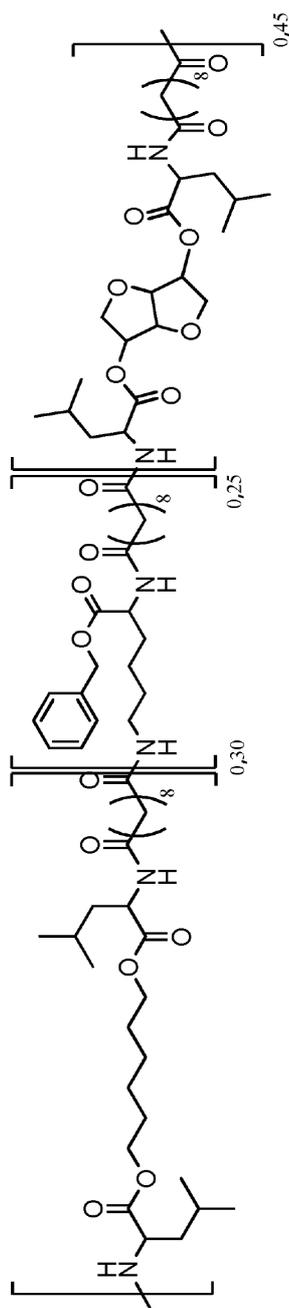
Fórmula (IV)

En la que m varía de 0,1 a 0,9; p varía de 0,9 a 0,1; n varía de 50 a 150;

- cada R<sub>1</sub> es independientemente alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>); cada R<sub>2</sub> es independientemente hidrógeno o aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) tal como bencilo.

30 - cada R<sub>3</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y cada R<sub>4</sub> es independientemente alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>).

PEA-I es un copolímero que comprende alfa-aminoácidos, dioles y un ácido dicarboxílico alifáticos, que está copolimerizado con ácido dicarboxílico alifático y lisina.



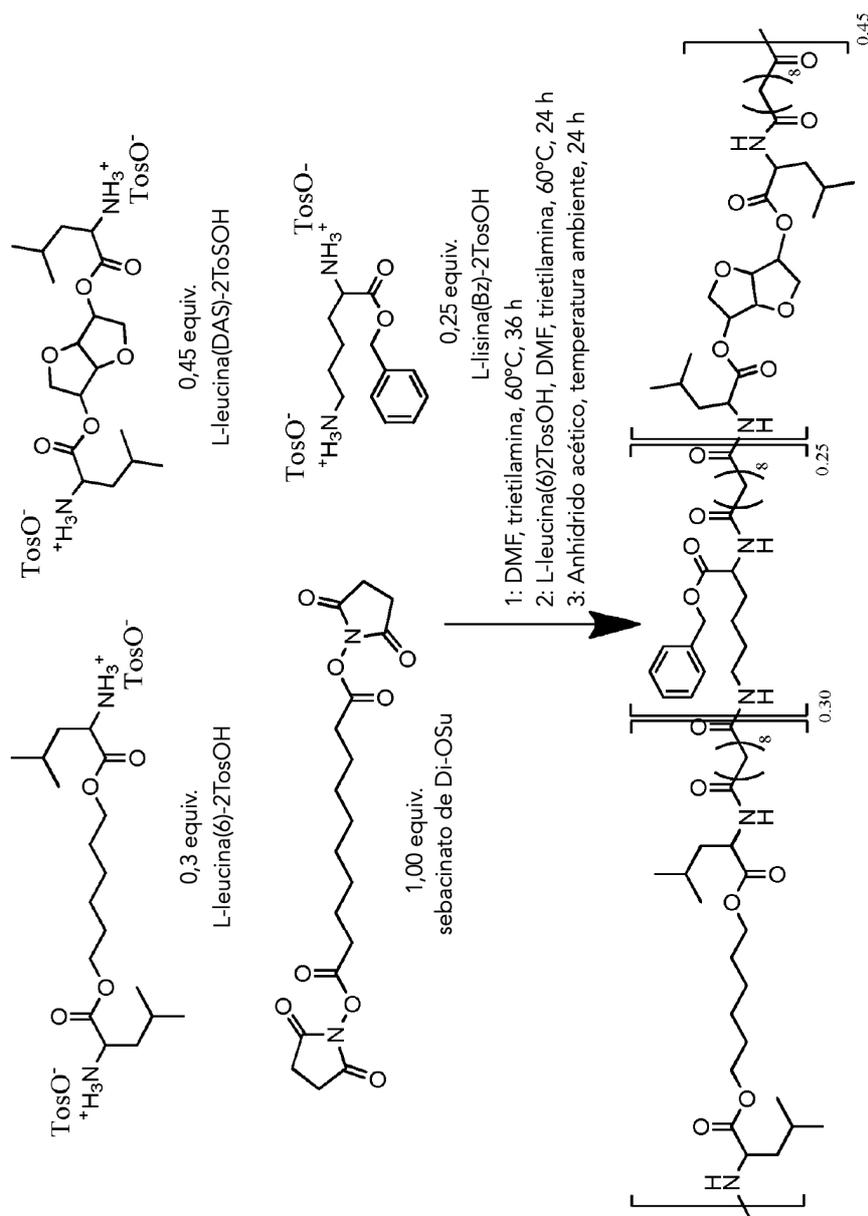
Fórmula III: PEA- III-Bz

## Síntesis de PEA-III-Bz

Se añadieron trietilamina (30,9 ml, 0,222 moles, 2,2 eq) y N,N-dimetilformamida (53,07 ml, 0,689 moles) a una mezcla de sebacinato de Di-OSu (39,940 g, 0,1008 moles, 1,0 eq), L-leucina(6)-2TosOH (20,823 g, 0,0302 moles, 0,30 eq), L-leucina-(DAS)-2TosOH (32,503 g, 0,0453 moles, 0,45 eq) y L-lisina(Bz)-2TosOH (14,628 g, 0,0252 moles, 0,25 eq) en un matraz de fondo redondo de 500 ml barrido con nitrógeno, equipado con un agitador elevado, a temperatura ambiente. La mezcla posterior se calentó hasta 60°C para permitir que la reacción avanzara y se comprobó mediante análisis por GPC en THF. Después de 36 horas, se obtuvo un peso molecular estable, posteriormente se añadió una porción de L-leucina(6)-2TosOH (4,338 g, 0,0063 moles) junto con trietilamina (1,76 ml, 0,0126 moles) y N,N-dimetilformamida (4,54 ml, 0,0590 moles) para terminar la reacción de polimerización. La mezcla se calentó adicionalmente durante 24 horas, después de lo cual la solución viscosa se diluyó adicionalmente con N,N-dimetilformamida (407,85 g, 5,301 moles) y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A temperatura ambiente, se añadió anhídrido acético (1,89 ml, 0,0199 moles) para acilar los grupos extremos aminofuncionales del polímero. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. En el esquema 1, se muestra la reacción general.

La mezcla de polímeros en bruto obtenida se precipitó en agua en una relación 10:1 (agua:mezcla de reacción). El polímero se recogió y se disolvió en etanol (500 ml, 8,57 moles) y el procedimiento se repitió una segunda vez. El polímero se disolvió de nuevo en etanol (500 ml, 8,57 moles) y se precipitó en acetato de etilo (5000 ml, 50,91 moles) mediante la adición gota a gota a una solución agitada. El polímero precipitado se lavó con dos porciones de acetato de etilo (100 ml, 1,00 mol), se secó y se disolvió en etanol (500 ml, 8,57 moles) y se filtró sobre un filtro de membrana de PTFE de 0,2 µm. La solución de polímero filtrada se secó bajo presión reducida a 65°C.

Rendimiento 75%, Mn = 50 kDa (Cromatografía de penetración en gel (GPC) en THF con relación a patrones de poliestireno. Las temperaturas de transición vítrea se determinaron mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC). Las medidas se tomaron a partir del segundo calentamiento, con una velocidad de calentamiento de 10°C/min., Tg = 48°C.



Esquema 1 : Esquema de reacción para la síntesis de PEA-III-Bz

Principio sobre la liberación controlada por degradación

Se usan en el estudio microesferas cargadas con fármaco con TAA como un fármaco. Como referencia, se ha realizado liberación conducida por difusión en medio de cultivo celular. Se anticipa que la curva de liberación esperada se asemeja mucho a la figura 3A hipotética.

5 La segunda y la tercera series de la misma partida de partículas (también por triplicado) se iniciarán al mismo tiempo. La primera fase de la liberación se realizará de modo similar al experimento de control (etapa 1 en la figura 3 B). En la etapa 2, el medio de cultivo celular se reemplazará por el medio de cultivo celular que contiene lisados de células similares a neutrófilos HL-60. A la serie dos, se añadirá lisado puro, a la serie 3, se añadirá lisado diluido 10 veces. Las enzimas presentes en el lisado provocarán degradación superficial de micropartículas de PEA y como resultado se anticipa un incremento en la liberación de API.

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1

#### Fabricación de micropartículas de PEA-III-Bz cargadas con TAA.

10 Se disolvieron 300 mg de PEA-III-Bz en diclorometano. Se añadieron a la solución 75 mg de TAA y se homogeneizaron mediante ultrasonidos. La suspensión se añadió a 20 ml de agua fría que contenía 1% en peso de poli(alcohol vinílico) bajo alta cizalladura, usando un ultra-Turrax®. Después de que se obtuviera una suspensión estable las partículas se dejaron endurecer en 100 ml de agua que contenía 1% en peso de poli(alcohol vinílico) durante 12 horas. El exceso de agua y el tensioactivo se retiró mediante enjuague y centrifugación. Finalmente, las  
15 partículas se congelaron y se secaron bajo vacío. Una fotografía de las micropartículas se da en la figura 1. La distribución de tamaños de las micropartículas se da en la figura 2.

### Ejemplo 2

#### Cultivo de condrocitos en presencia de micropartículas de PEA-III-Bz cargadas con TAA.

20 Se recogieron condrocitos OA de tres donantes humanos y se cultivaron a partir de artroplastia de rodilla total. Las células se incubaron con 5 µg de micropartículas producidas en el ejemplo 1 en un Transwells. Cada tres días, las células y el medio se recogieron y los Transwells se transfirieron a pocillos con condrocitos OA recientemente sembrados procedentes del mismo donante. Las cantidades de PGE-2 (prostaglandina-E2) producidas por las células durante el tiempo de incubación se determinaron mediante ELISA.

25 La duración total del experimento era de 28 días.

Las células se cultivaron en las siguientes condiciones:

1. Experimento de control; sin partículas
2. Control positivo, condrocitos estimulados mediante TNF-alfa, sin partículas
- 30 3. Condrocitos estimulados mediante TNF-alfa, incubados con 5 µg de partículas de PEA-III-Bz vacías
4. Condrocitos estimulados mediante TNF-alfa, incubados con 5 µg de partículas de PEA-III-Bz cargadas con 20% en peso de acetónido de triamcinolona
5. Condrocitos estimulados mediante TNF-alfa, incubados con una concentración constante de acetónido de triamcinolona de 0,1 µM

35 Los resultados se representan en la figura 3.

### Ejemplo 3

#### Liberación acumulativa de fluoresceína de películas de PEA-III-Bz

40 Se ha ejecutado un estudio demostrativo preliminar con fluoresceína como un colorante que se libera lentamente de una película.

Durante la inflamación aguda, los neutrófilos polimorfonucleares (PMNs) son el primer tipo de células en migrar a una zona inflamatoria, donde producirán varios mediadores proinflamatorios incluyendo quimiocinas que atraen otros PMNs y otros tipos de células como monocitos-macrófagos y linfocitos, correspondientes a una inflamación crónica. Los neutrófilos y los macrófagos son dos tipos de células que se sabe que interactúan con biomateriales, lo que

podría conducir a una posible degradación de un biomaterial. La modelación de la interacción de células de tipo neutrófilo con un biomaterial se puede realizar con células de tipo neutrófilo HL60 diferenciadas. Los neutrófilos son los que responden primero de las células inflamatorias para migrar hacia la zona de inflamación y se sabe que tienen un alto nivel de interacción con cuerpos extraños tales como biomateriales.

5 El efecto de la inflamación aguda sobre la liberación de fluoresceína se determinó sobre películas de PEA-III-Bz cargadas con fluoresceína al 10% en peso. Una serie de liberación de comparación se realizó en tampón de PBS con azida sódica al 0,05% en peso, la azida sódica se añadió como un biocida. El efecto de la inflamación sobre la liberación del colorante (fluoresceína) se demostró mediante la adición de lisados celulares a partir de células de tipo neutrófilo HL60 diferenciadas.

#### Preparación de muestras

Se disolvieron 101,3 mg de fluoresceína y 999,3 mg de PEA-III-Bz en 19 ml de etanol. La solución se dejó disolver durante la noche bajo agitación suave en un agitador orbital.

15 Se pipetearon 8 ml de la solución de polímero-fluoresceína en un molde de Teflon con un diámetro de 5 cm colocado en un desecador. Bajo flujo de nitrógeno suave, el disolvente se dejó evaporar en 18 horas. Las películas secadas con flujo de nitrógeno se retiraron y se secaron adicionalmente bajo vacío a 70°C durante 48 horas. Una muestra de la película se analizó con respecto al etanol residual mediante análisis de <sup>1</sup>H-NMR en CDCl<sub>3</sub>, no se detectaron picos de etanol. Se troquelaron de la película secada discos redondos de 6 mm y se usaron para el experimento de liberación.

#### Experimento de liberación

Se iniciaron dos series de liberación, ambas por triplicado. En cada punto temporal, las soluciones se repusieron. Los resultados se muestran en las figuras 4 y 5.

#### Principio de liberación inducida por inflamación

25 Serie 1 liberada en tampón de PBS durante todo el período (liberación conducida por difusión). La liberación de fluoresceína en la serie 2 se divide en cuatro fases distintas.

La liberación de la fase 1 se realizó en tampón de PBS de forma similar a la serie 1. En esta fase, ambas curvas de liberación se asemejaban mucho entre sí.

30 Fase 2, después de 26 días de liberación, se añadió lisado de células de tipo neutrófilo HL60 a las muestras de la serie 2. La adición del lisado da como resultado una velocidad de liberación incrementada de fluoresceína.

35 Fase 3, después de 33 días, la acción del lisado se eliminaba mediante un pretratamiento con hidrocloreuro de fluoruro de 4-(2-aminoetil)bencenosulfonilo. La velocidad de liberación en esta fase se asemejaba mucho a la liberación en tampón de PBS. En la fase 4, se añadía de nuevo lisado reciente y la velocidad de liberación se incrementaba antes de que se liberara toda la carga de fluoresceína. Véase la fig. 4 para la liberación acumulativa de fluoresceína y la fig. 5 para la velocidad de liberación.

40 El experimento muestra claramente el efecto sorprendente del lisado celular de la inflamación sobre la velocidad de liberación desde la matriz de polímero. Los resultados del sistema modélico sugieren que la liberación de un API de PEA III Ac Bz puede ser ajustado interactivamente por el nivel de inflamación para beneficio del paciente.

45 Inflamación intensa → Incremento en la velocidad de liberación → freno de la inflamación → menor velocidad de liberación.

#### Ejemplo 4

##### **Fabricación de micropartículas de PEA-III-Bz como se describe en el Ejemplo 1 Fabricación micropartículas de PEA-I.**

50 Se disolvieron 300 mg de PEA-I-Bz en diclorometano. La suspensión se añadió a 20 ml de agua fría que contenía 1% en peso de poli(alcohol vinílico) bajo alta cizalladura, usando un ultra-Turrax®. Después de que se obtuviera una suspensión estable, las partículas se dejaron endurecer en 100 ml de agua que contenía 1% en peso de poli(alcohol vinílico) durante 12 horas. El exceso de agua y tensioactivo se retiró mediante enjuague y centrifugación. Finalmente, las partículas se congelaron y se secaron bajo vacío.

## ES 2 709 448 T3

Estabilidad de micropartículas de PEA en agua a temperatura ambiente; aglomeración de PEA-I-Bz frente a PEA-III-Bz

5 Se suspendieron 30 mg de microesferas de PEA-III-Bz y PEA-I-Bz con 0,5 ml de agua y se pusieron en un agitador a 20°C a 120 rpm. El tamaño y la aglomeración de las micropartículas se comprobaron mediante medida de la distribución de tamaños (usando la técnica de dispersión de luz) y evacuación visual (técnica microscópica óptica) para ambos tipos de partículas después de 10 y 400 minutos de inmersión en agua.

10 Se podía observar que mientras PEA-III-Bz no se aglomeraba durante el curso del experimento, las partículas de PEA-I-Bz estaban mostrando aglomeración después de solamente 10 minutos de inmersión en agua. Las partículas aglomeradas reduce la capacidad de inyección de esas partículas a través de una aguja estrecha.

Medida del tamaño de partícula mediante dispersión de luz después de 10 y 400 minutos;

15 La distribución de tamaños se define por D10, D50, D90 y SPAN; donde D10 corresponde al valor del diámetro de partícula con 10% en la distribución acumulativa, donde D50 corresponde al valor del diámetro de partícula con 50% en la distribución acumulativa y donde D90 corresponde al valor del diámetro de partícula con 90% en la distribución acumulativa como se puede observar en las figuras 6-9.

El SPAN se calcula como  $SPAN=(D90-D10)/D50$ .

PEA-I-Bz

Duración de la inmersión	D(10)	D(50)	D(90)	SPAN
10 min	16,177	34,513	85,802	2,017
400 min	18,653	39,393	127,754	2,77

20

La aglomeración es claramente visible por un incremento de todos los valores en el tiempo.

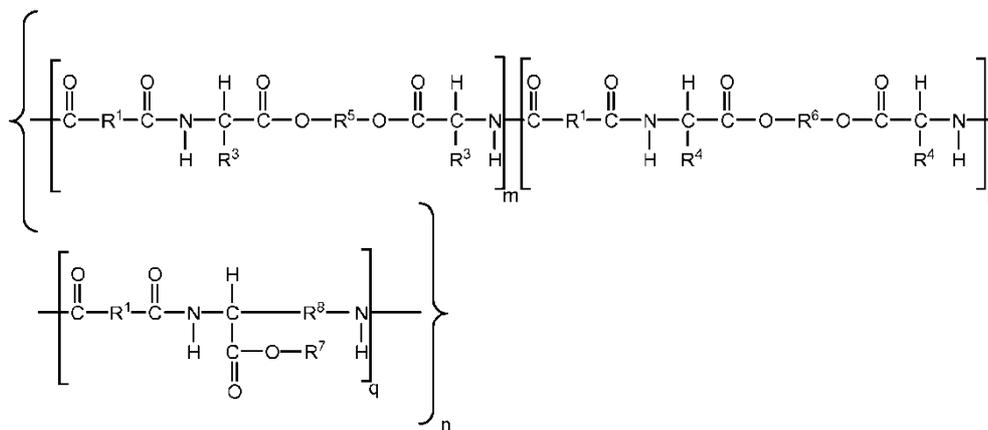
PEA-III-Bz

Duración de la inmersión	D(10)	D(50)	D(90)	SPAN
10 min	12,001	33,667	59,064	1,398
400 min	12,158	36,432	62,236	1,375

25 Con respecto a la precisión experimental, las micropartículas de PEA-III-Bz no muestran evidencia de aglomeración después de 400 minutos de inmersión en agua.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación inyectable en un paciente humano o veterinario para el uso en el tratamiento de un trastorno artrítico, que comprende micropartículas dimensionadas para inyección, en donde las micropartículas comprenden un analgésico o un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad y uno o más polímeros biocompatibles que comprenden un copolímero biodegradable de poliesteramida que comprende la fórmula estructural (I):



Fórmula (I)

10 en la que

- m varía de 0,01-0,99; p varía de 0,99-0,01; y q varía de 0,99-0,01;

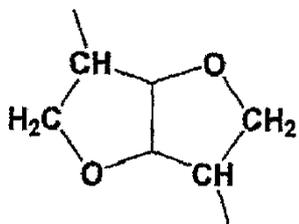
- n varía de 5-100

- R<sub>1</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>) alquenileno (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>) y combinaciones de los mismos;

- 15 - R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> en una sola unidad de esqueleto m o p, respectivamente, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, -CH<sub>2</sub>COOH, -(CH<sub>2</sub>)-COOH, -CH<sub>2</sub>-CO-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-, H<sub>2</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, fenil-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH<sub>3</sub>, HO-p-fenil-CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-, fenil-NH-, NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>- o NH<sub>2</sub>-CH=N-CH=C-CH<sub>2</sub>-

- 20 - R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en alquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), alquenileno (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>);

- R<sub>6</sub> se selecciona de fragmentos bicíclicos de 1,4:3,6-dianhidrohexitoles de fórmula estructural (II);



Fórmula II

- R<sub>7</sub> es hidrógeno, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo protector tal como bencilo; y

- R<sub>8</sub> es independientemente alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>) o alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>).

- 25 2. La formulación según la reivindicación 1, en la que el copolímero de poliesteramida de Fórmula (I) comprende m+p+q=1, q=0,25, p=0,45 con lo que R<sub>1</sub> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> en las unidades de esqueleto m y p es (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-, R<sub>5</sub> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, R<sub>6</sub> es un fragmento bicíclico de 1,4:3,6-dianhidrohexitoles de fórmula estructural (II); R<sub>7</sub> es un grupo bencilo y R<sub>8</sub> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-.

3. La formulación según la reivindicación 1, en la que R<sub>7</sub> es bencilo.
- 5 4. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que las micropartículas comprenden un analgésico y el analgésico se selecciona de fármacos antiinflamatorios, fármacos anestésicos locales y opioides.
- 5 5. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que las micropartículas comprenden un analgésico y el analgésico es un inhibidor de COX-2 NSAID.
- 10 6. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que las micropartículas comprenden un analgésico y el analgésico es un corticosteroide.
7. La formulación según la reivindicación 6, en la que el corticosteroide es acetónido de triamcinolona.
- 15 8. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que las micropartículas comprenden un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad.
9. La formulación inyectable según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que el tamaño de las micropartículas es de 0,1 a 1000 micrómetros.
- 20 10. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para el uso en el tratamiento de la artritis.
11. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para el uso en el tratamiento de la osteoartritis.
- 25 12. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para el uso en el tratamiento de osteoartritis de la rodilla, la cadera, la columna vertebral o el hombro.
13. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para el uso en el tratamiento de trastornos artríticos, en donde la formulación se administra en 1 o 2 inyecciones al año.

FIG 1/13

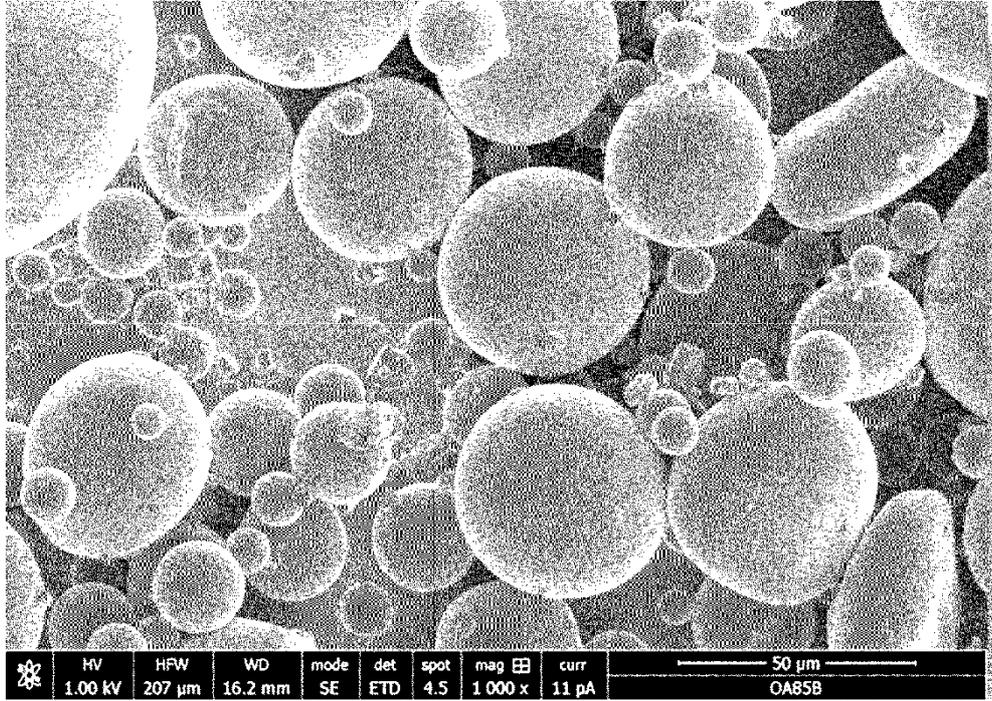


FIG 2/13

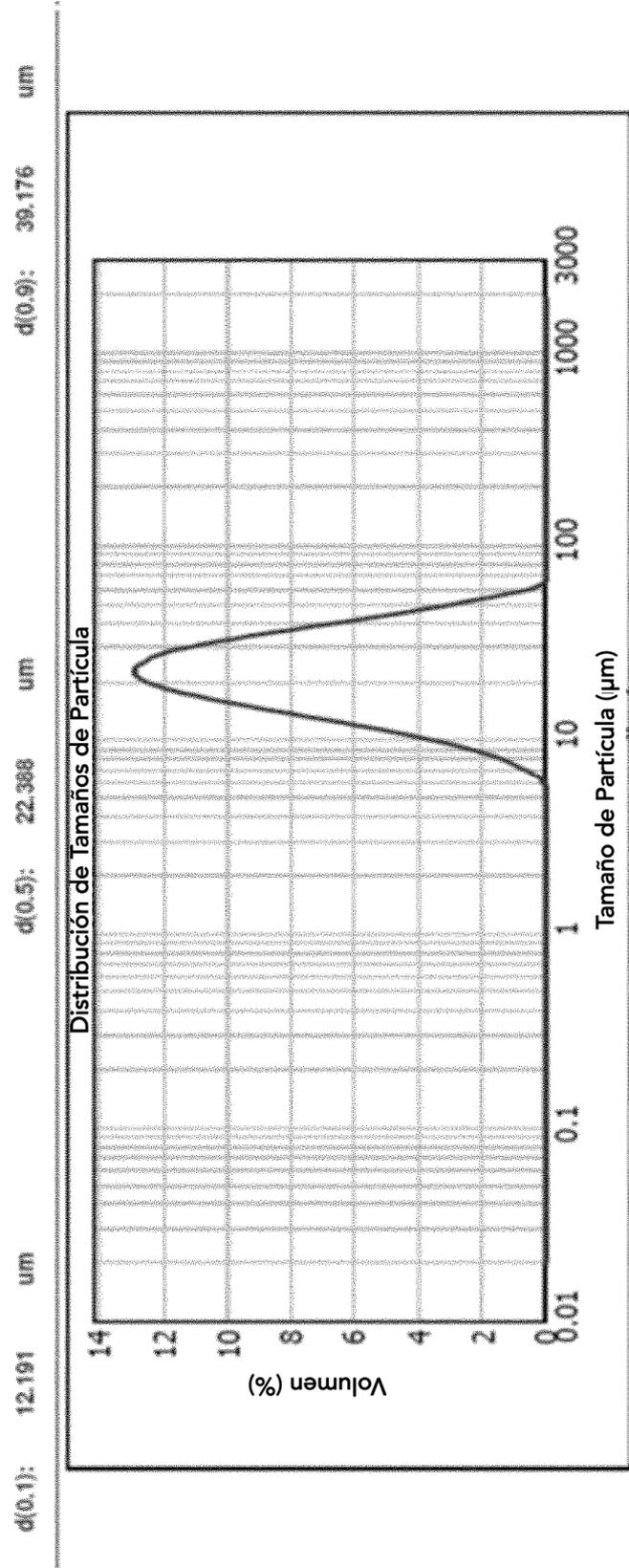


FIG 3/13

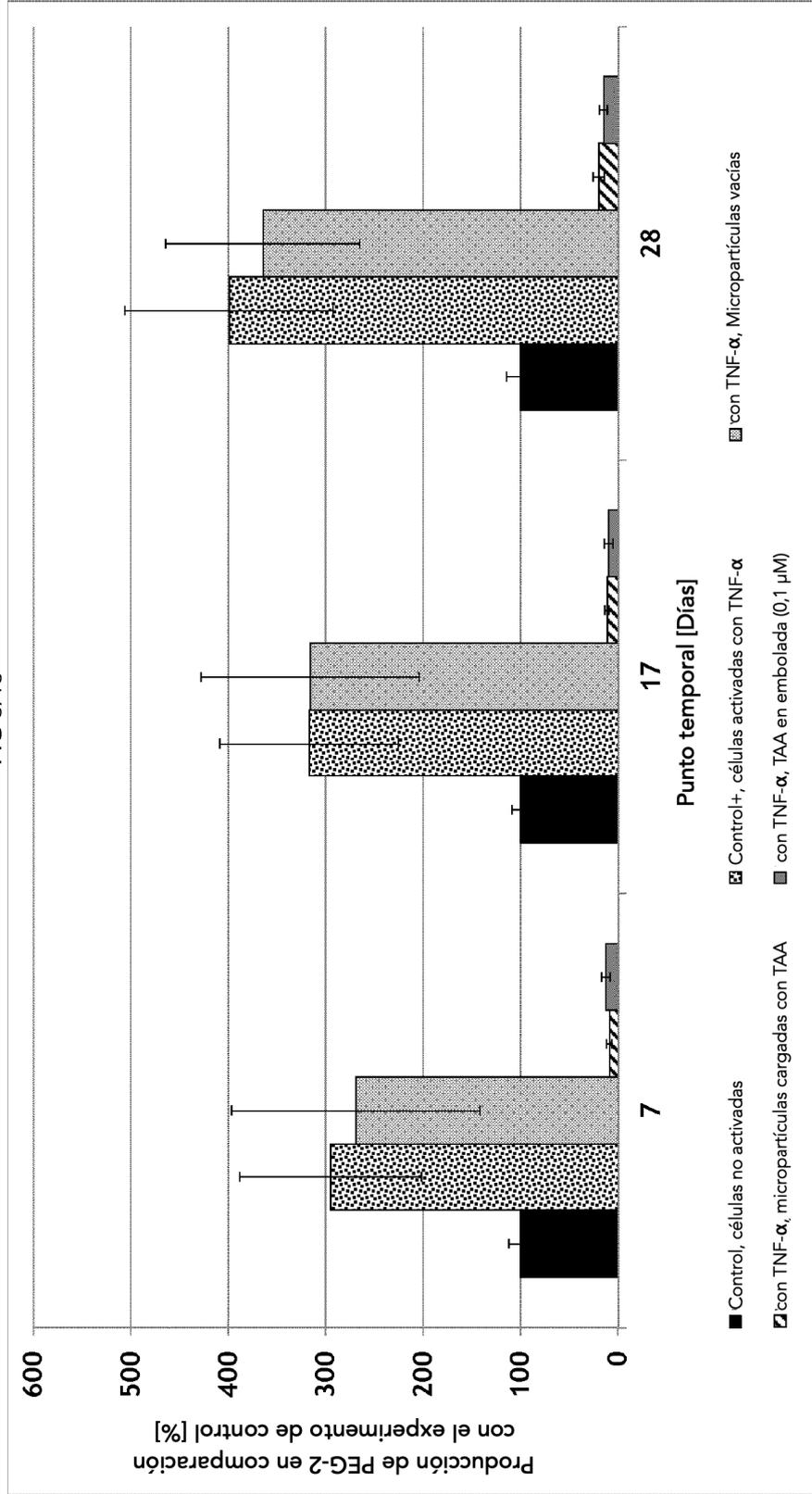
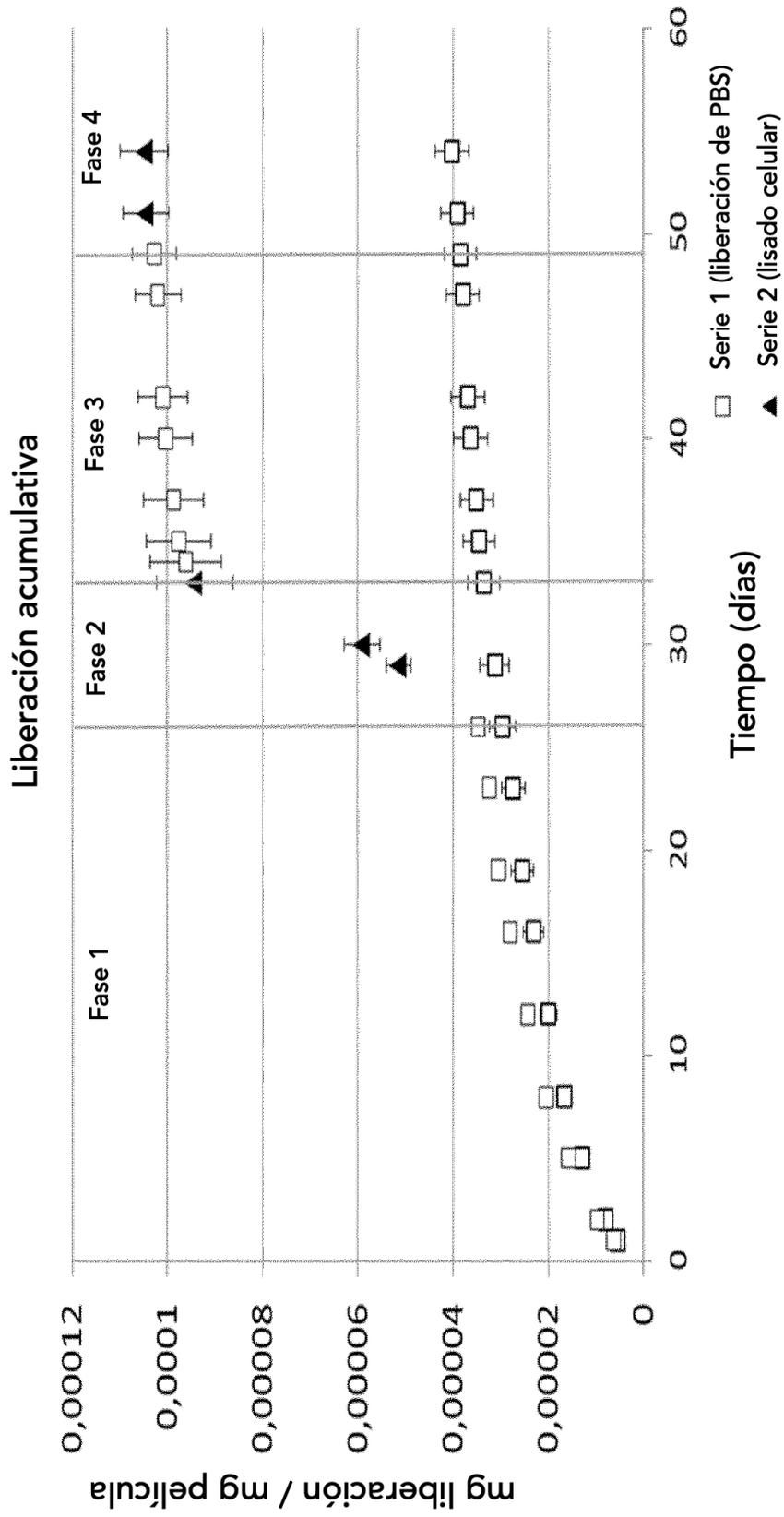


FIG 4/13



5/13

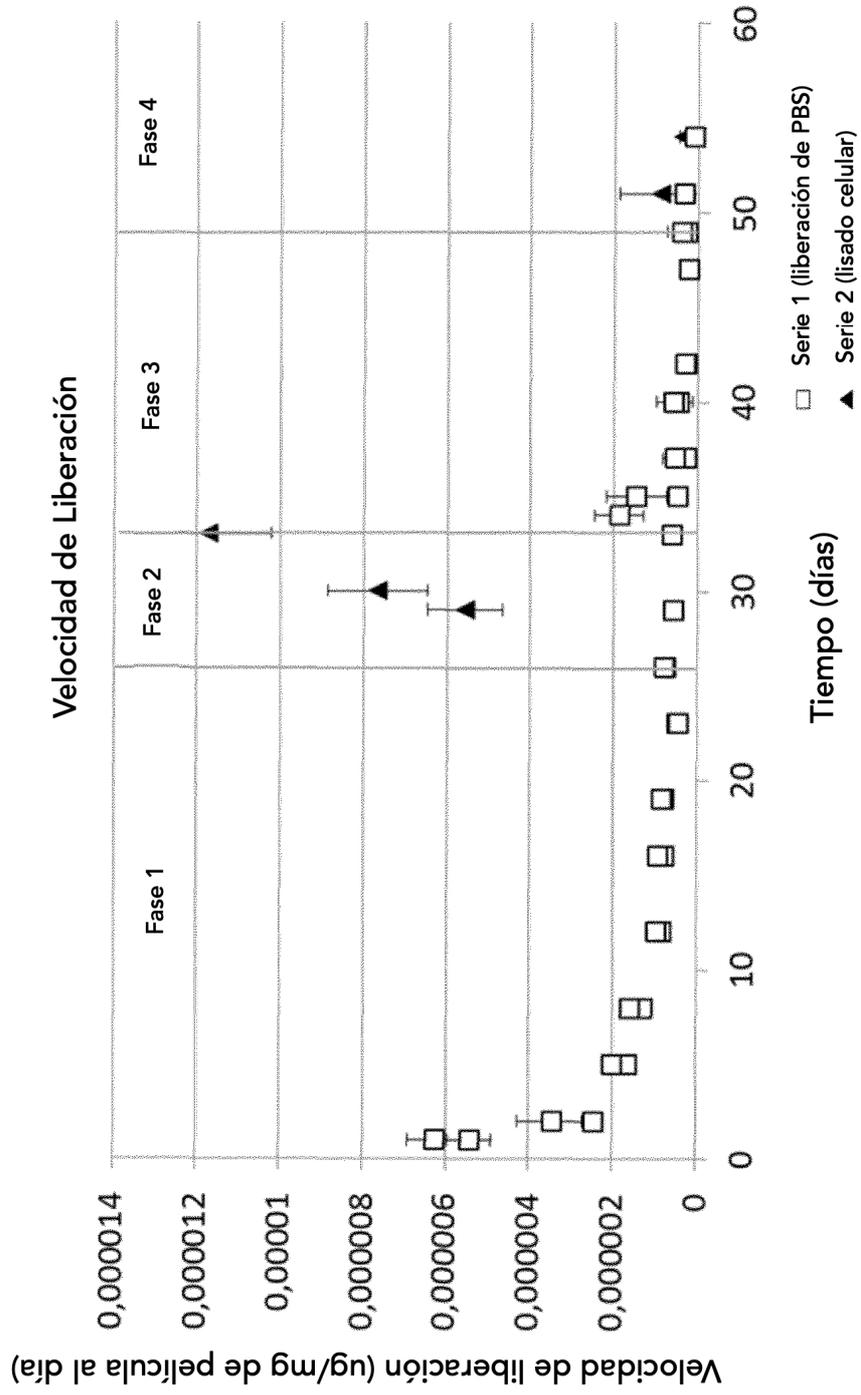


FIG 6/13

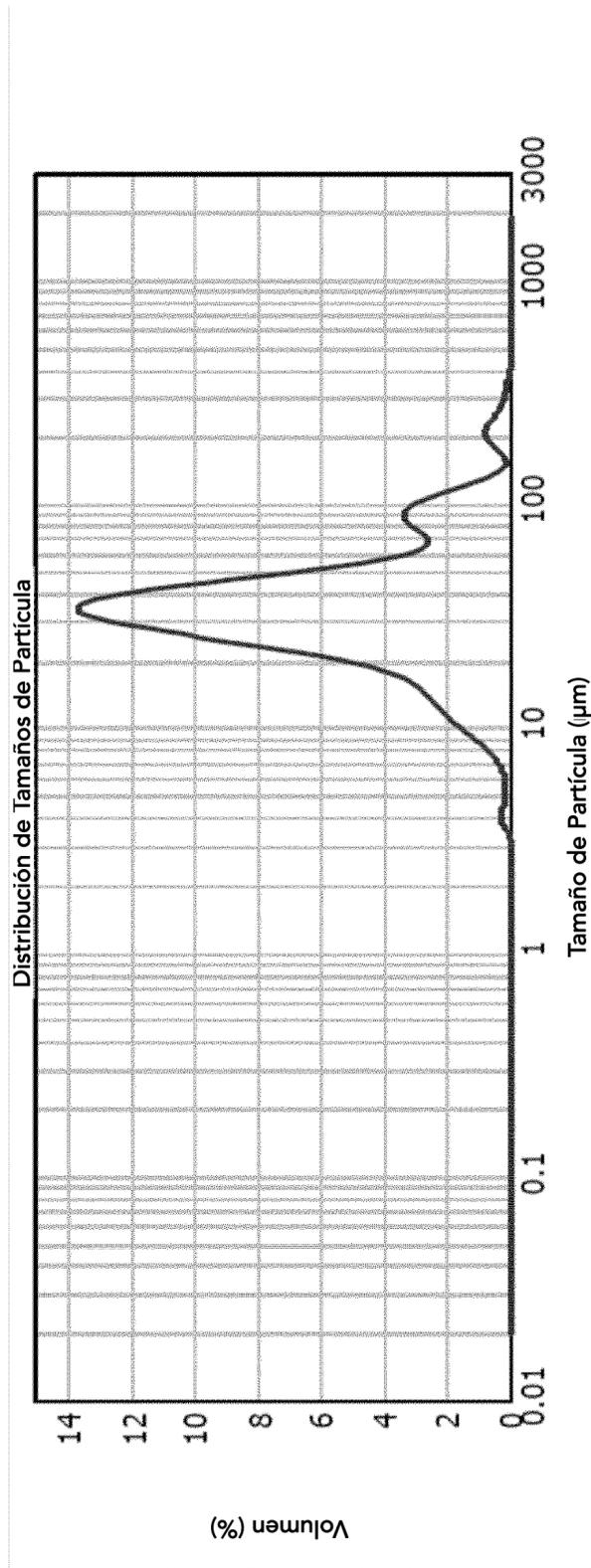


FIG 7/13

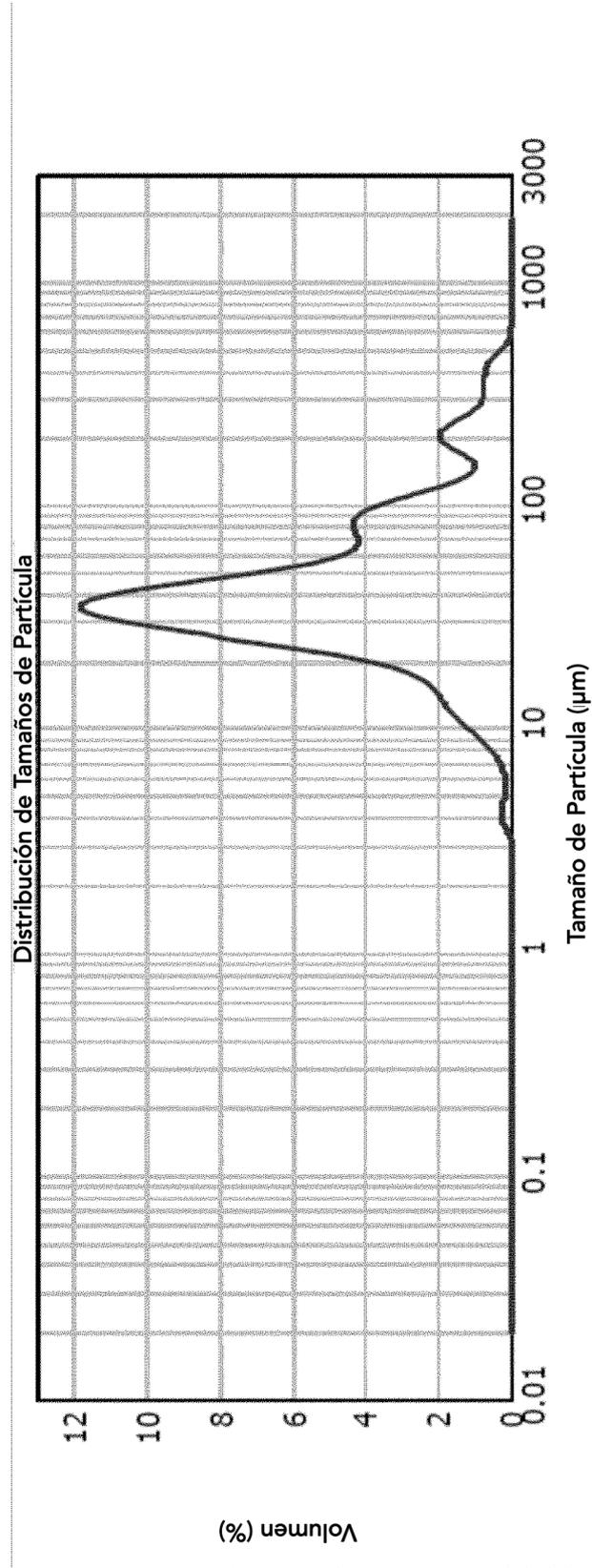


FIG 8/13

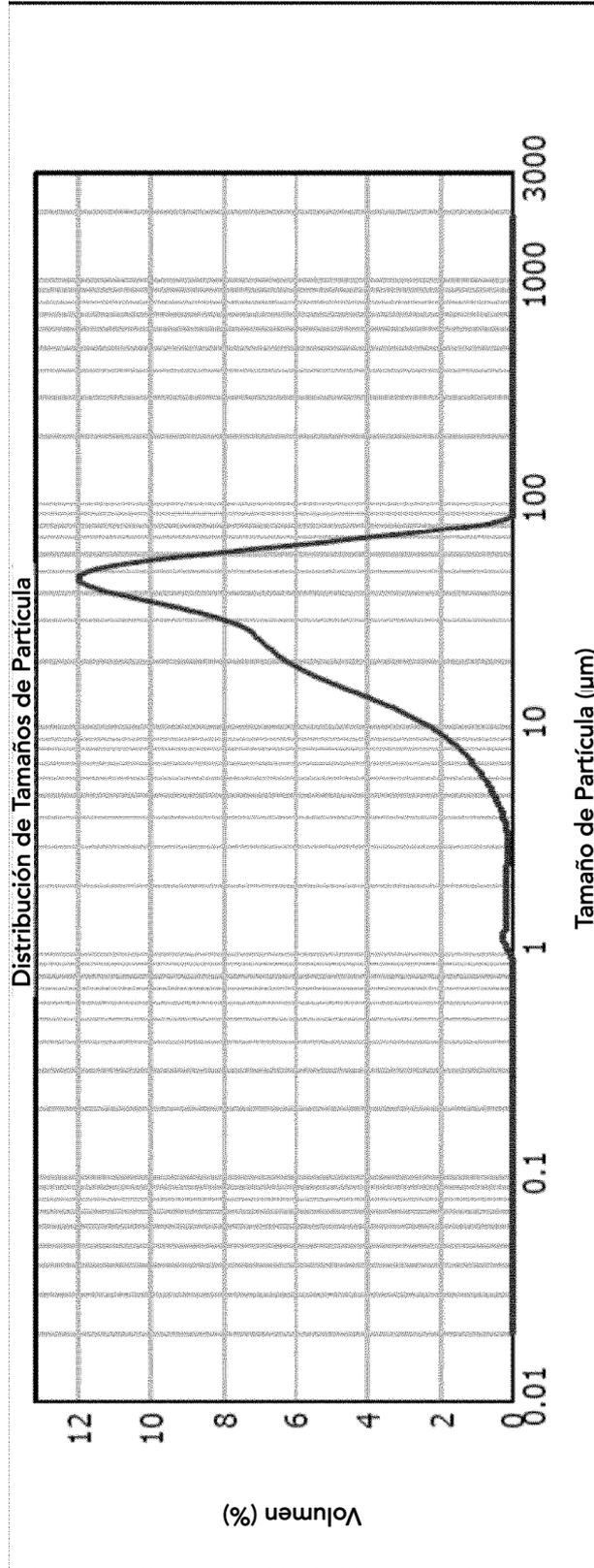


FIG 9/13

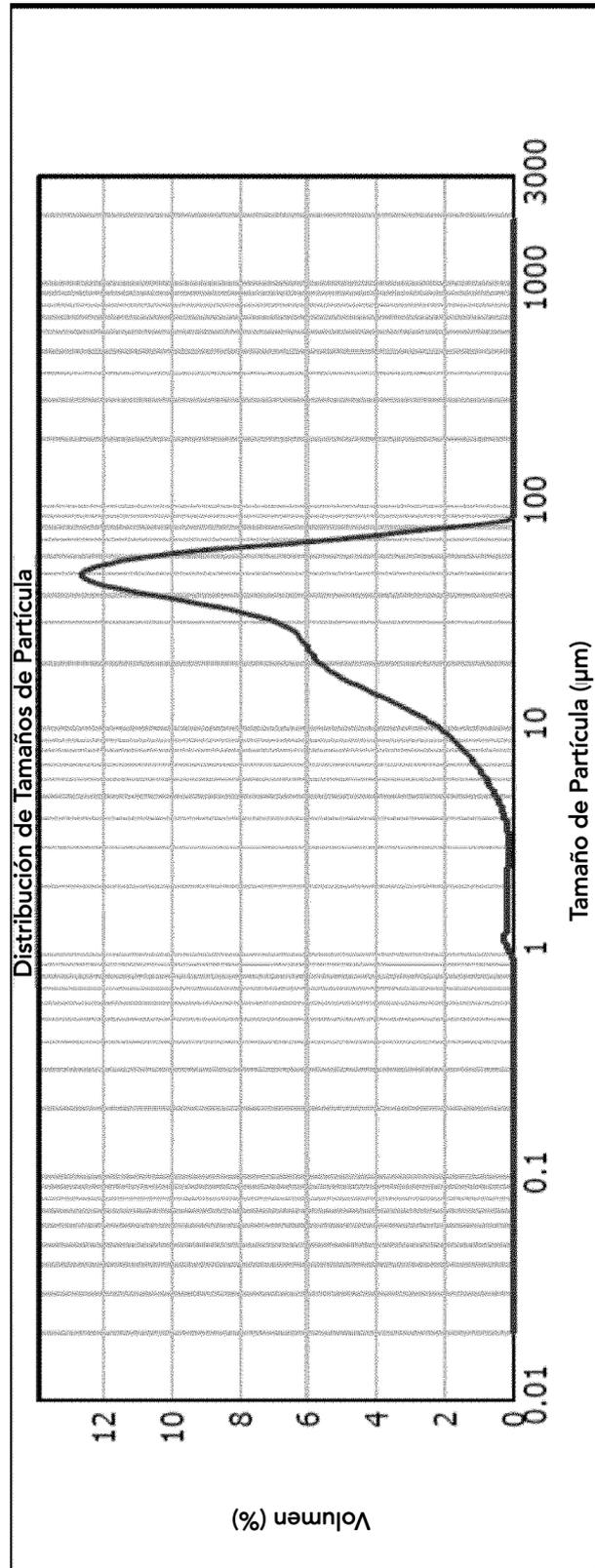


FIG 10/13

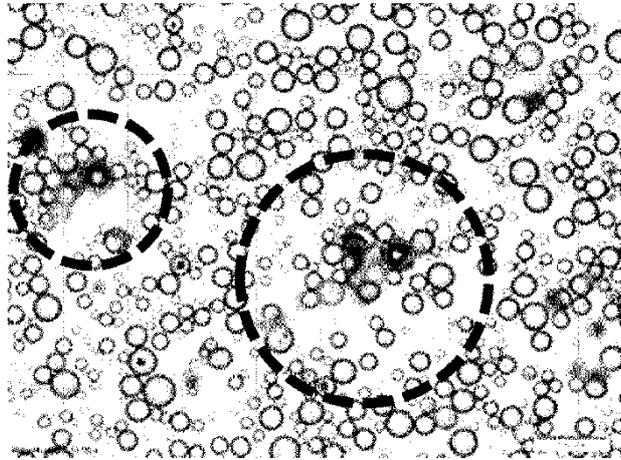


FIG 11/13

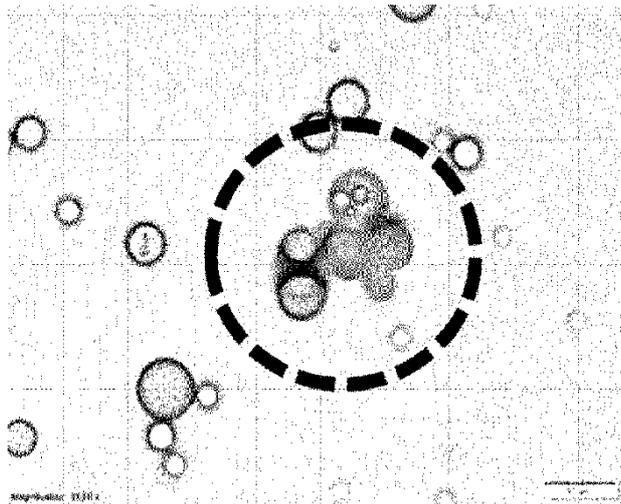


FIG 12/13

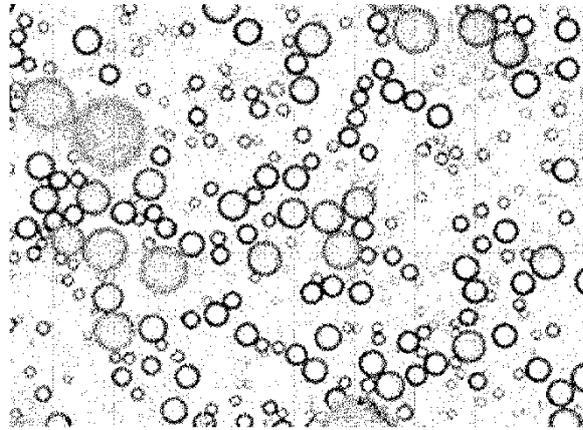


FIG 13/13

