

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 150**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06	(2006.01)	A61K 31/59	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)	A61K 31/7068	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01)	A61K 31/79	(2006.01)
A61K 47/34	(2007.01)	A61K 47/38	(2006.01)
A61K 38/20	(2006.01)	A61K 31/407	(2006.01)
A61K 38/48	(2006.01)	A61K 31/704	(2006.01)
A61K 31/122	(2006.01)	A61K 31/07	(2006.01)
A61K 31/167	(2006.01)	A61K 47/26	(2006.01)
A61K 31/192	(2006.01)		
A61K 31/337	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.01.2011 PCT/IL2011/000069**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.07.2011 WO11089604**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.01.2011 E 11706027 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019 EP 2525777**

54 Título: **Material y método para tratar cavidades internas**

30 Prioridad:

20.01.2010 US 296589 P

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

20.11.2019

73 Titular/es:

**UROGEN PHARMA LTD. (100.0%)
9 Ha'Ta'asiya St., P.O. Box 2397
Ra'anana 4365007, IL**

72 Inventor/es:

**ASHER, HOLZER;
DANIEL, DORIT;
MULLERAD, MICHAEL;
DE LA ZERDA, JAIME;
SHPOLANSKY, URI;
MALCHI, NADAV;
DOLLBERG, YOSH;
DOR, TAL y
YAVIN, YOSSI**

74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 732 150 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

Material y método para tratar cavidades internas

5 Campo de la invención

La invención se refiere en general a materiales, medios y su uso en métodos para la liberación sostenida de agentes terapéuticos para tratamientos tópicos. Se refiere en particular a los medios y su uso en métodos para el tratamiento tópico de enfermedades de las cavidades corporales internas incorporando agentes terapéuticos en una mezcla biocompatible de degradación lenta aplicada al tejido afectado.

Antecedentes de la invención

i. Cavidades internas

Las cavidades corporales internas (por ejemplo, las cavidades dentro del cuerpo accesibles a través de un orificio corporal o mediante métodos laparoscópicos guiados por imagen) contienen órganos que, cuando están dañados, pueden beneficiarse de la exposición tópica prolongada a ciertos fármacos. Estas cavidades son naturalmente húmedas y se enjuagan continuamente o generan un flujo de fluidos corporales, tal como orina, fluidos serosos o fluidos linfáticos, que contribuyen a la expulsión gradual de los materiales de tratamiento.

Muchas cavidades están caracterizadas por su movimiento natural interno, debido, por ejemplo, al movimiento del cuerpo o al movimiento peristáltico, que cambia constantemente su forma.

El tejido en todas las cavidades internas del cuerpo está compuesto por solo tres tipos básicos de tejido: epitelial, conectivo y muscular. Casi todas las células epiteliales, descansan sobre el tejido conectivo, la lámina propia, que soporta el epitelio y proporciona nutrición y se une a las estructuras vecinas. Los tipos comunes de epitelios de revestimiento pueden tener una estructura celular sencilla, pseudoestratificada o estratificada. Los epitelios de vasos y cavidades serosas son escamosos, pero muchas otras cavidades tienen una estructura celular epitelial que es cuboide o columnar, lo que proporciona una buena protección mecánica y una buena capacidad para lograr la adhesión. La boca, esófago, laringe, vagina y el canal anal tienen una estructura celular no queratinizada para mantener la humedad y son más difíciles de adherir. El tracto urinario tiene una estructura celular similar, pero de transición, que brinda estiramiento, resistencia mecánica y una mayor resistencia a la adhesión de materiales.

ii. Tratamiento tópico de enfermedades

El método por el cual se administra un fármaco puede tener un efecto significativo sobre su eficacia. En muchos casos, el fármaco se introduce en el sistema sanguíneo, que luego lo administra a través del torrente sanguíneo por todo el cuerpo. Esta forma de acceso se denomina ampliamente tratamiento sistémico. En otros casos, una administración más específica puede enfocarse en el efecto terapéutico en el órgano objetivo, proporcionando beneficios terapéuticos y evitando los efectos secundarios. Algunos fármacos tienen un rango de concentración óptimo dentro del cual se deriva el beneficio máximo, y las concentraciones por encima o por debajo de este rango pueden ser tóxicas o no producir ningún beneficio terapéutico. En el contexto de la presente invención, los tratamientos que afectan a tejidos u órganos específicos al acceder directamente a ellos se denominan tratamientos tópicos, en oposición a los tratamientos sistémicos que se describen anteriormente. La liberación sostenida de un fármaco implica polímeros que típicamente liberan el fármaco a una velocidad controlada debido a la difusión fuera del polímero o por dilución del polímero a lo largo del tiempo. La administración tópica de fármacos cambia la velocidad a la que los fármacos entran en el tejido y la farmacocinética del fármaco, por lo que los materiales diseñados correctamente pueden optimizar el efecto terapéutico al controlar la velocidad de liberación del fármaco. Dado que todo el tejido orgánico interno es a base de agua, la administración de fármacos en soluciones a base de agua es óptima.

iii. Fármacos administrados por vía tópica

Entre los fármacos que pueden administrarse por vía tópica se encuentran los fármacos que pertenecen a las siguientes familias:

1. Fármacos antineoplásicos
2. Agentes quimioterapéuticos
3. Agentes antiinfecciosos (por ejemplo, fármacos antimicrobianos, agentes antiparasitarios, antivíricos)
4. Fármacos del sistema genitourinario
5. Productos antiinflamatorios
6. Analgésicos
7. Fármacos que actúan en el sistema musculoesquelético
8. Fármacos que actúan en la sangre y los órganos formadores de sangre (antihemorrágicos, agentes antitrombóticos, fármacos antianémicos)

9. Fármacos dermatológicos (antifúngicos, antisépticos)
10. Sistema gastrointestinal (antiobesidad, trastornos relacionados con el ácido
11. Fármacos del metabolismo
12. Fármacos neurológicos
- 5 13. Fármacos respiratorios incluyendo fármacos nasales
14. Fármacos cardiovasculares
15. Fármacos otológicos
16. Fármacos antiinfecciosos
17. Fármacos corticosteroides
- 10 18. Fármacos analgésicos
19. Fármacos antiparasitarios
20. Fármacos anestésicos

En otros casos, el tratamiento tópico está simplemente evolucionando:

- 15 21. Factor de crecimiento (por ejemplo, para el tratamiento de la isquemia del músculo cardíaco)
22. Agentes de terapia génica

iv. Características físicas de las cavidades internas

La eficacia de la aplicación de un agente terapéutico tópico a una cavidad interna específica dependerá de las características físicas del tejido interno de esa cavidad interna, en particular, características tales como:

- Acceso: facilidad de introducción de líquido o gel en la cavidad
- 25 • Tipo de tejido que define la adhesividad: capacidad para fijar de manera fiable y consistente el polímero al tejido de la cavidad
- Movimiento interno: efectuado por un movimiento gravitatorio, estiramiento, movimiento peristáltico, etc., que causan cambios periódicos en la forma y el volumen de la cavidad - régimen de presión y volumen
- Humedad: para permitir la difusión de los fármacos en el tejido.
- 30 • Mecanismo de degradabilidad: flujo de líquidos o soluciones acuosas, por ejemplo, orina, fluidos serosos o linfáticos,

Los valores específicos de las características de la cavidad requieren una consideración cuidadosa en el desarrollo de fármacos tópicos adecuados para el tratamiento de enfermedades dentro de estas cavidades.

v. Quimioterapia - fármacos contra el cáncer

Muchos fármacos para quimioterapia (antineoplásicos) utilizados como tratamientos contra el cáncer se unen al ADN, dando como resultado la inhibición de la síntesis y la rotura catenaria. En las instilaciones intravesicales estándar, los fármacos para quimioterapia se administran a concentraciones de dosis de aproximadamente 1 mg/ml para sesiones de 1-2 horas.

En el caso particular del tratamiento del cáncer de vejiga, la penetración en el tejido de la vejiga mediante fármacos de quimioterapia, un parámetro crítico en la eficacia del tratamiento, presenta una relación lineal con la concentración de los fármacos para quimioterapia (véase Gao X, Au JL, Badalament RA, Wientjes MG. Bladder tissue uptake of mitomycin C during intravesical therapy is linear with drug concentration in urine. Clin Cancer Res. enero de 1998;4(1):139-43)). Además, la penetración del fármaco para quimioterapia es un 40 % mayor en el tejido tumoral que en el urotelio normal adyacente. Gao et al demostraron una doble concentración de mitomicina C (MMC) en el tejido al instilar 40 mg/20 ml en comparación con 20 mg/20 ml de MMC: Los tumores de vejiga humana tuvieron una captación tisular significativamente mayor de MMC que el tejido de vejiga normal.

El efecto antitumoral de los fármacos para quimioterapia depende de la concentración y el tiempo de exposición. Schmittgen et al (véase Schmittgen TD, Wientjes MG, Badalament RA, Au JL. Pharmacodynamics of mitomycin C in cultured human bladder tumors. Cancer Res. 1991 Aug 1;51(15):3849-56) demostraron, tanto en cultivos de células TCC como en cultivos de tejido tumoral de vejiga humana, que se necesitó una concentración diez veces mayor para obtener un efecto de destrucción celular similar cuando el tiempo de exposición a MMC se redujo de 24 horas a dos horas.

La conclusión probada es que mantener una mayor concentración de fármaco durante más tiempo de tratamiento mejorará la eficacia del tratamiento.

vi. Propiedades requeridas para el tratamiento tópico en la vejiga y otras cavidades internas

Un enfoque para el tratamiento de enfermedades de cavidades corporales internas, tales como la vejiga, es la aplicación tópica de un agente terapéutico transportado a una matriz/mezcla adecuada. Las propiedades de los materiales que se utilizarán en tal matriz/mezcla deben adaptarse al efecto médico necesario. Las propiedades

importantes incluyen:

- Propiedades reológicas (viscosidad, tixotropía, G', G'') - requeridas para la introducción del material en la cavidad interna
- 5 • Adhesión - requerida para cubrir de manera fiable el tejido objetivo.
- Flexibilidad - para respetar los cambios naturales de volumen y forma de la cavidad interna en tratamiento
- Dilución en solución acuosa - para permitir la liberación del API y la expulsión natural del material a través de los fluidos corporales
- Propiedades mecánicas, tales como dureza, resistencia a la tracción para proporcionar
- 10 • Duración del tiempo que el material permanece en la cavidad interna antes de degradarse
- Un principio farmacéutico activo (API) adecuado - el fármaco médico o derivado farmacológico seleccionado de las familias enumeradas en la sección iii.

vii. Limitaciones de los tratamientos del cáncer de vejiga superficial (SBC) conocidos en la técnica

15 El SBC es una forma altamente recurrente de cáncer. Para disminuir la recidiva, se considera necesario tratar a los pacientes con una sola instilación de quimioterapia intravesical inmediatamente después de la TUR-T. Un metanálisis de 7 ensayos aleatorios (1.476 pacientes con una mediana de seguimiento de 3,4 años) ha demostrado que una instilación de quimioterapia inmediatamente después de la resección del tumor (TUR) reduce el riesgo

20 relativo de recidiva en un 40 % (véase Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. J Urol. junio de 2004;171(6 Pt 1):2186-90). El momento de la instilación es crucial: En todos los estudios, la instilación se administró en 24 horas. Un estudio informó que si la primera instilación no se administraba en 24 horas, el riesgo de recidiva aumentaba al doble (véase

25 Kaasinen E, Rintala E, Hellström P, Viitanen J, Juusela H, Rajala P, Korhonen H, Liukkonen T; FinnBladder Group. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma Eur Urol. agosto de 2002;42(2): 167-74).

30 Tras la resección y el primer tratamiento inmediato, los pacientes deben estratificarse por su riesgo de progresión tumoral y recidiva:

- Pacientes con bajo riesgo de progresión/recidiva de la enfermedad (30 %) - no necesitan más instilaciones.
- Pacientes de riesgo intermedio (40-50 %) - normalmente reciben 6 sesiones adicionales de instilaciones de quimioterapia con mitomicina C (MMC).
- 35 • Pacientes de alto riesgo (20 %) - se tratan con 6 instilaciones intravesicales de bacilo de Calmette-Guerin (BCG).

La eficacia del tratamiento de quimioterapia tópica estándar actual para el cáncer de vejiga superficial (instilación intravesical) es limitada, ya que no hay control sobre la concentración de la quimioterapia y el tiempo hasta que se expulsa. En un intento por prolongar el tratamiento estándar a dos horas, algunos médicos dictan condiciones de

40 conducta para reducir la acidez de la vejiga, para reducir el volumen de orina antes de la instilación e instilar la concentración máxima de quimioterapia disuelta en un volumen mínimo de solución salina.

Hay varios obstáculos y complicaciones conocidos que acompañan a los métodos utilizados actualmente para revestir la pared interna de la vejiga (y, por lo tanto, para tratamientos tópicos para el cáncer de vejiga):

- 45 • La membrana mucosa. Uno de los propósitos fisiológicos de la membrana mucosa que cubre la pared interna de la vejiga, que está permanentemente empapada en orina (es decir, una composición acuosa), es evitar la adherencia de cuerpos extraños a ella. Por lo tanto, cualquier composición dirigida a adherirse a la pared interna de la vejiga tendrá que superar la dificultad de adherirse a dicha membrana mucosa. Además, dado que la capa mucosa está en contacto constante con la orina, para recubrirla, una opción hipotética sería secarla inicialmente. Sin embargo, tal operación no es aceptable en la práctica médica actual. Otra complicación se deriva de la estructura de la membrana, que se compone de varias capas celulares, donde la más externa son las células "paraguas" diferenciadas terminalmente que son la capa más superficial de urotelio. Los adhesivos biológicos regulares, que se usan para detener el sangrado (por ejemplo, Tabotamp, que se distribuye por Johnson & Johnson, NJ, EE.UU.), pueden unirse fuertemente a través de la superficie húmeda y desprender esa capa más externa y delicada, y así dañar la membrana. El logro de un recubrimiento satisfactorio y no dañino de tejido mucoso húmedo y no adherente es muy desafiante.
- 50 • Expansión y colapso natural de la vejiga. La vejiga es esencialmente tejido muscular y su pared es muy flexible de forma natural. El volumen interno de una vejiga madura varía mucho, desde un estado colapsado o "vacío" con un volumen de 0-30 ml, hasta una vejiga llena con un volumen de hasta 500-600 ml (aunque la vejiga generalmente se llena solo hasta 150-200 ml antes del punto de micción, es decir, cuando el individuo siente la necesidad de orinar y, de hecho, vacía la vejiga. Por lo tanto, al proporcionar una composición que tenga la capacidad de adherirse y adaptarse a la pared de la vejiga sin dañar la capa externa, se adapta a la morfología
- 60 de la vejiga, a pesar de la gran variación en el volumen y el hecho de que está cambiando permanentemente su forma y volumen, y permanecer adherida a ésta se considera un desafío enorme.
- 65

- Además de las dificultades mencionadas anteriormente para adherirse a una membrana mucosa, también es un gran desafío hacerlo al tiempo que se evita el desprendimiento de la capa más externa de la membrana, debido a la adherencia de las fuerzas de cizallamiento o la adhesión entre las áreas tisulares. Por lo tanto, aunque los pegamentos biológicos que pueden detener la hemorragia, también pueden adherirse a través de la capa mucosa húmeda, su rigidez compromete la integridad de la capa más externa y niega el efecto terapéutico requerido.

viii. Soporte mecánico y liberación farmacológica sostenida en cirugía mínimamente invasiva

- 10 El número limitado de puertos de acceso utilizados en la cirugía laparoscópica puede afectar a la capacidad del cirujano para lograr una retracción y exposición adecuadas, o para estabilizar los "objetivos móviles" mientras opera en órganos no fijos. Las soluciones actuales incluyen añadir más puertos o usar una técnica asistida con la mano, que tienen la desventaja de ser más invasivas, creando posiblemente una situación incómoda de múltiples instrumentos en un espacio de trabajo limitado, o el uso de suturas temporales que pasan a través de la pared abdominal.

15 La invención actual proporciona medios por los cuales los órganos pueden mantenerse mecánicamente en su lugar inyectando los materiales de la invención en la cavidad y dejándolos solidificar y soportar los órganos internos. Este material y método de la invención tienen las ventajas adicionales de a) servir como un apósito calmante para los cortes de cirugía, b) contribución a la cicatrización a través de la liberación sostenida del fármaco antiinfeccioso y el fármaco analgésico durante una duración terapéuticamente significativa (por ejemplo, más de 6 horas), y c) evitar la necesidad de procedimientos quirúrgicos o médicos adicionales, por degradación natural del material y su expulsión del cuerpo.

- 25 Se puede usar un método similar, pero con una familia diferente de materiales, para prevenir la adhesión de tejidos entre órganos en el área tratada, lo que a menudo puede producirse durante la cirugía laparoscópica.

ix. Estado actual de la técnica

- 30 Según el mejor conocimiento de los inventores, un método para tratar enfermedades de la vejiga u otras cavidades internas basado en la producción de una capa de revestimiento solidificada y su fijación sobre la pared interna de la vejiga u otras cavidades, seguido de la liberación continua del agente o agentes terapéuticos del revestimiento, sigue siendo desconocido en la técnica.

- 35 Además, la aplicación del material de sustrato de tal forma que cree una capa continua sustancialmente fijada al revestimiento mucoso de la vejiga o al tejido más externo de otra cavidad interna para prolongar la exposición del fármaco a las células diana no es trivial ni obvia para cualquier experto en la técnica.

40 Las composiciones conocidas en la técnica anterior como sustratos de liberación sostenida para el tratamiento del cáncer de vejiga (por ejemplo, la invención divulgación en la Sol. de Pat. de EE.UU. US2006/0127420 de Chung) son lipófilas (a base de aceite). Dado que la pared interna de la vejiga está empapada por la mucosa, esencial y permanentemente, en un medio acuoso (es decir, orina), un fármaco incorporado en un medio hidrófilo se difundiría más eficazmente a través de la matriz/mezcla y alcanzará convenientemente la pared de la vejiga, permitiendo de esta manera un contacto íntimo y continuo entre el fármaco y la pared de la vejiga.

45 Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad a largo plazo y no satisfecha de un material con las siguientes propiedades: Que sea hidrófilo; que proporcione una capa homogénea que pueda adherirse con seguridad a las superficies de las cavidades internas del cuerpo, en particular, el tejido mucoso de dichas cavidades como la vejiga; que permanezca unido a pesar de los movimientos naturales del tejido al que está unido; que se aplique fácilmente; 50 que sea biocompatible; que proporcione una liberación sostenida continua de un agente terapéutico; la velocidad de liberación del agente terapéutico está determinada por la concentración del agente y la velocidad de degradación del material; y después de que el material se degrade, que se excrete del cuerpo por los procesos naturales propios del cuerpo.

- 55 El documento EP0386960A2 proporciona una composición farmacéutica, que comprende un vehículo acuoso, un compuesto que tiene propiedades de gel termoendurecibles reversibles y un compuesto que tiene propiedades formadoras de película. El documento US2004/009212A1 se refiere a una composición portadora de medicamento para su uso en la administración de medicamentos o la fijación al sitio de acción de compuestos biológicos activos, que comprende principalmente un polímero mucoadhesivo y un polímero termosensible.

60 **Sumario de la invención**

La presente invención está diseñada para responder a esta necesidad desde hace mucho tiempo. Comprende una serie de sistemas que combinan materiales terapéuticos y medios de aplicación para el tratamiento tóxico de enfermedades que se enfocan en cavidades internas, tal como un sistema para tratar el cáncer de vejiga superficial (SBC).

Estos sistemas contienen fármacos incorporados en un aditivo biocompatible de degradación lenta y se combinan con medios de administración, de manera que los materiales pueden introducirse de manera mínimamente invasiva en una cavidad corporal y proporcionar una exposición prolongada del tejido de la cavidad al fármaco, mejorando así la eficacia del tratamiento en términos de efecto terapéutico mejorado del fármaco y reducción del daño tisular. El aditivo/mezcla es biocompatible y se disuelve en fluidos corporales tales como la orina, fluidos serosos o fluidos linfáticos, y después se expulsa del cuerpo.

Los medios de administración no forman parte de las reivindicaciones.

El objetivo de la exposición prolongada del tejido objetivo a los fármacos liberados del revestimiento es mejorar la eficacia del fármaco en el tratamiento tópico de ese tejido objetivo, al tiempo que se reducen los posibles efectos adversos sistémicos en otros órganos. Como ejemplo específico, el objetivo de la exposición prolongada de las células cancerosas a un fármaco anticanceroso liberado del revestimiento es aumentar la eficacia del fármaco para destruir las células cancerosas y, por lo tanto, reducir potencialmente la tasa de recidiva de los tumores cancerosos, reduciendo al mismo tiempo el efecto sistémico de la quimioterapia en otras partes del cuerpo del paciente.

El revestimiento homogéneo obtenido en la invención divulgada en el presente documento, es decir, una capa solidificada, unificada y homogénea que proporciona una liberación sostenida continua de agentes terapéuticos sobre la superficie interna de una cavidad corporal interna, como se divulga en el presente documento, nunca se ha producido o utilizado clínicamente según el conocimiento de los inventores.

El alcance de protección de la presente invención se define por las reivindicaciones.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un material que incluya los principios activos (API) como parte de su formulación básica.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es divulgar un material hidrófilo biocompatible de liberación sostenida que comprenda Pluronic F-127 e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en cantidades eficaces para producir una composición de hidrogel de viscosidad suficientemente baja a temperatura ambiente para inyectarse en una cavidad corporal interna a través de un tubo insertado dentro de un catéter urinario, trocar o el canal de trabajo de un endoscopio.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un material hidrófilo biocompatible de liberación sostenida que forma un hidrogel que es inyectable en una cavidad corporal que comprende una solución acuosa que comprende entre el 20 % y el 30 % (p/p) de un copolímero tribloque de óxido de etileno/óxido de propileno caracterizado por una masa molar promedio de 13000 y una fórmula general E106 P70 E106 (Pluronic F-127); caracterizado por que dicho material comprende entre el 0,1 % y el 0,3 % de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); entre el 0 % y el 1,8 % de polietilenglicol, Pm promedio = 400 (PEG-400); una cantidad eficaz de un agente terapéutico; y el resto agua.

También se divulga un material de este tipo, que comprende además PEG-800.

Un objeto de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, que comprende al menos un principio activo (API).

Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho API comprende excipientes seleccionados de ácidos o sustancias tampón adaptadas para modificar el pH a fin de reducir la dependencia de dicha liberación de principio activo sobre el pH del medio de liberación.

Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, que comprende adicionalmente al menos uno o más compuestos seleccionados de compuestos adhesivos y espesantes; agentes de unión; sustancias modificadoras del pH; revestimiento por difusión; plastificantes; componentes de aumento de la permeabilidad de la matriz; polímeros formadores de matriz de excipientes hinchables; formulaciones pulsátiles o controladas por difusión; agentes de gelificación térmica inversa o cualquier combinación de los mismos.

Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dichos compuestos adhesivos y espesantes se seleccionan de un grupo que consiste en policarbófilo, ácido acrílico reticulado, divinilglicol, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP), metilcelulosa (MC), hidroxipropilcelulosa (HPC), otras hidroxialquilcelulosas, hidroxialquilmetilcelulosas, carboximetilcelulosas y sales de las mismas, ácidos poliacrílicos, polimetacrilatos, gelatina, almidón o derivados de almidón, así como gomas como goma guar y goma de xantano o cualquier combinación de los mismos.

Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dichos agentes de unión se seleccionan de un grupo que consiste en policarbófilo, celulosa, celulosa microcristalina, derivados de celulosa tales como, por ejemplo, HMPC, HPC e hidroxipropilcelulosa de baja

5 sustitución (L-HPC), fosfato dicálcico, lactosa, PVP y sacarosa, etilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), PVP, copolímero de acetato de vinilpirrolidona/vinilo, polietilenglicol, óxido de polietileno, polimetacrilatos, alcoholes polivinílicos (PVA), acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado (PVAc), polisacáridos (por ejemplo, ácido alginico, alginatos, galactomananos), ceras, grasas y derivados de ácidos grasos, o cualquier combinación de los mismos.

10 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dichas sustancias modificadoras del pH se seleccionan de un grupo que consiste en ácidos, bases y tampón, ácido adípico, ácido málico, L-arginina, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, hidrogenotarttrato potásico, ácido maleico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, trometamol, ácido tartárico. Se emplean preferiblemente ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, hidrogenotarttrato de potasio o cualquier combinación de los mismos.

15 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho revestimiento por difusión se selecciona de un grupo que consiste en etilcelulosas y polimetacrilatos tales como, por ejemplo, Eudragit.RTM. NE, Eudragit.RTM. RS y RL, acetato de celulosa y acetato butirato de celulosa o cualquier combinación de los mismos.

20 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dichos plastificantes se seleccionan de un grupo que consiste en derivados de ácido cítrico, citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltriétilo, derivados de ácido ftálico, ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, ácido benzoico y ésteres benzoicos, otros ésteres carboxílicos aromáticos, ésteres trimelíticos, ésteres dicarboxílicos alifáticos, adipatos de dialquilo, ésteres sebácicos, en particular, sebacato de dietilo, ésteres tartáricos, monoacetato de glicerol, diacetato de glicerol o triacetato de glicerol, polioles, glicerol, 1,2-propanodiol, polietilenglicol de longitud de cadena variable, ácidos grasos y derivados, monostearatos de glicerol, glicéridos de ácidos grasos acetilados, aceite de ricino y otros aceites naturales, Miglyol, alcoholes de ácidos grasos, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico, o cualquier combinación de los mismos.

30 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que la proporción del plastificante es del 0 al 50 %, preferiblemente del 0 al 35 % de la composición de hidrogel.

35 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dichos polímeros solubles en agua se seleccionan de un grupo que consiste en polietilenglicoles, PVP, PVA, HPMC, HPC, hidroxietilcelulosas (HEC), MC, carboximetilcelulosas o sus sales, dextrinas, maltodextrinas, ciclodextrinas, dextranos, urea, sales, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de amonio, azúcares, sacarosa, lactosa, glucosa, fructosa, maltosa, alcoholes de azúcar, manitol, sorbitol, xilitol, lactitol, o cualquier combinación de los mismos.

40 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dichos excipientes hinchables se seleccionan de un grupo que consiste en polivinilpirrolidonas, crospovidonas, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilalmidón sódico reticulado, óxidos de polietileno, polimetacrilatos, hidroxipropilmetilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), acetato de celulosa, etilcelulosa y polimetacrilatos, óxidos de polietileno de alto peso molecular, goma de xantano, copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, polivinilpirrolidonas, crospovidonas, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilalmidón sódico reticulado, poli(metacrilato de hidroxialquilo), alginatos y galactomananos y mezclas de los mismos o cualquier combinación de los mismos.

50 El polímero de gelificación térmica inversa es el Poloxámero 407.

55 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dichas composiciones de polímeros formadores de matriz hinchables en agua se seleccionan de un grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosas (HPMC), hidroxietilmetilcelulosas, hidroxipropilcelulosas (HPC), hidroxietilcelulosas metilcelulosas (MC), etilcelulosas, alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas hidroxialquilmetilcelulosas, carboximetilcelulosas sódicas (NaCMC), alginatos, galactomananos, tales como, por ejemplo, guar y harina de algarrobo, xantanos, óxidos de polietileno, ácidos poliacrílicos, ácidos polimetacrílicos, derivados de ácidos polimetacrílicos, alcoholes polivinílicos (PVA), acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado (PVAc), polivinilpirrolidona (PVP), agar, pectina, goma arábica, tragacanto, gelatina, almidón o derivados de almidón o cualquier combinación de los mismos.

60 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho material se formula como una mezcla homogénea.

65 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho material se administra por vía oral, tópica, intranasal, vaginal, rectal, ocular y parenteral.

Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, que además comprende lidocaína.

5 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho material es soluble en al menos un fluido corporal seleccionado del grupo que consiste en orina, fluidos serosos y fluidos linfáticos.

10 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo, en el que la solubilidad de dicho material es lo suficientemente alta como para que dicho material se degrade completamente en menos de 4 semanas después de la incorporación en una cavidad corporal interna.

15 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo, en el que la solubilidad de dicho material es lo suficientemente alta como para que dicho material se degrade completamente en menos de 24 horas después de la incorporación en una cavidad corporal interna.

Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo, en el que la solubilidad de dicho material es lo suficientemente alta como para que dicho material se degrade completamente en menos de 18 horas después de la incorporación en una cavidad corporal interna.

20 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo, en el que la solubilidad de dicho material es lo suficientemente alta como para que dicho material se degrade completamente en menos de 16 horas después de la incorporación en una cavidad corporal interna.

25 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho material está adaptado para presentar propiedades de gelificación térmica inversa.

30 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho material está caracterizado por una viscosidad de menos de 200 Pa·s a un intervalo de 8 °C a 25 °C y más de 3000 Pa·s a un intervalo de 35 °C - 37 °C.

35 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho material está caracterizado por una viscosidad de menos de 200 Pa·s a 10 °C y más de 3000 Pa·s a 37 °C. Es un objeto adicional de esta invención divulgar un material de este tipo, en el que dicho material está caracterizado por una viscosidad de menos de 200 Pa·s a 10 °C y más de 3500 Pa·s a 37 °C.

Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que la temperatura de instilación de dicho material está entre 20 °C y 42 °C.

40 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo, en el que dicho material está caracterizado por un punto de gelificación por debajo de 20 °C.

Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, adaptado para adherirse a la superficie del tejido mucoso.

45 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho material está caracterizado por una adherencia por "bola rodante" según la norma ASTM D-3121-94 que es menor de 2 cm.

50 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho material está caracterizado por adherencia de "resistencia al desprendimiento" según la norma ASTM D-2256-03 que es al menos 1 N/cm².

55 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho material está caracterizado por un trabajo de adhesión de al menos 0,5 mJ.

Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo, en el que dicho material está caracterizado por un trabajo de adhesión de al menos 0,7 mJ.

60 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo, en el que dicho material está caracterizado por un trabajo de adhesión de al menos 1 mJ.

Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho material está caracterizado por fuerza de desprendimiento máxima de al menos 1,3 N.

65 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo, en el que dicho material está caracterizado por fuerza de desprendimiento máxima de al menos 14,4 N.

Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo, en el que dicho material está caracterizado por fuerza de desprendimiento máxima de al menos 6,3 N.

5 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo, en el que dicho tejido mucoso comprende una pared interior de al menos uno seleccionado de un grupo que consiste en vejiga urinaria, boca, seno nasal y paranasal, vesícula biliar, esófago, recto, pulmones, vagina, útero, estómago, pelvis renal, pleura, abdomen, peritoneo, pelvis, hígado, riñón, corazón, intestino, cerebro, columna vertebral, o cualquier combinación de los mismos.

10 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo, adaptado para permanecer adherido a dicho tejido mucoso durante la expansión natural en la contracción de dicha vejiga urinaria u otros órganos.

Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, que comprende además una cantidad eficaz de un agente terapéutico.

15 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo, que comprende el 20 - 30 % de Pluronic F-127; el 0 - 1,8 % de PEG-400; el 0,1 % - 0,3 % de HPMC; una cantidad eficaz de un agente terapéutico; y el resto agua.

20 Dicho agente terapéutico se puede seleccionar del grupo que consiste en Mitomicina C, Desoxirubicina (con o sin antibióticos), Valrubicina y Gemcitabina, Tiotepa, Eto glucida (Epodilo), Epirubicina, Pirarrubicina, Apaziquona y Vicinio.

25 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo, en el que dicho agente terapéutico es mitomicina C.

Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo, en el que dicha mitomicina C está presente en una concentración del 0,05 % - 0,2 %.

30 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo, en el que dicha mitomicina C está presente en una concentración del 0,025 % - 0,3 %.

35 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que la solubilidad de dicho material es suficientemente baja para que dicho agente terapéutico se libere continuamente durante al menos 12 horas.

Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que la solubilidad de dicho material es suficientemente baja para que dicho agente terapéutico se libere continuamente durante al menos 2 horas.

40 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que la solubilidad de dicho material es suficientemente baja para que dicho agente terapéutico se libere continuamente durante al menos 16 horas.

45 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que la solubilidad de dicho material es suficientemente baja para que dicho agente terapéutico se libere continuamente durante al menos 18 horas.

50 Un objeto adicional de esta invención es divulgar el uso del material como se define en cualquiera de los anteriores en un tratamiento tópico de liberación sostenida de una afección que afecta a una cavidad corporal interna.

55 Un objeto adicional de esta invención es divulgar el material como se define en cualquiera de los anteriores para su uso en un tratamiento tópico de liberación sostenida para al menos uno seleccionado de un grupo de cavidades internas que incluye, entre otras, la vejiga urinaria, boca, seno nasal y paranasal, vesícula biliar, esófago, recto, pulmones, vagina, útero, estómago, pelvis renal, pleura, abdomen, peritoneo, pelvis, hígado, riñón, corazón, intestino, cerebro, columna vertebral, etc.

Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, que comprende adicionalmente al menos un principio activo (API).

60 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho material comprende excipientes seleccionados de ácidos o sustancias tampón adaptadas para modificar el pH a fin de reducir la dependencia de dicha liberación de principio activo sobre el pH del medio de liberación.

65

5 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, que comprende adicionalmente al menos uno o más compuestos seleccionados de compuestos adhesivos y espesantes; agentes de unión; sustancias modificadoras del pH; revestimiento por difusión; plastificantes; componentes de aumento de la permeabilidad de la matriz; polímeros formadores de matriz de excipientes hinchables; formulaciones pulsátiles o controladas por difusión; agentes de gelificación térmica inversa o cualquier combinación de los mismos.

10 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dichos compuestos adhesivos y espesantes se seleccionan de un grupo que consiste en policarbófilo, ácido acrílico reticulado, divinilglicol, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP), metilcelulosa (MC), hidroxipropilcelulosa (HPC), otras hidroxialquilcelulosas, hidroxialquilmetilcelulosas, carboximetilcelulosas y sales de las mismas, ácidos poliacrílicos, polimetacrilatos, gelatina, almidón o derivados de almidón, así como gomas como goma guar y goma de xantano o cualquier combinación de los mismos.

15 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dichos agentes de unión se seleccionan de un grupo que consiste en policarbófilo, celulosa, celulosa microcristalina, derivados de celulosa tales como, por ejemplo, HMPC, HPC e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), fosfato dicálcico, lactosa, PVP y sacarosa, etilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), PVP, copolímero de acetato de vinilpirrolidona/vinilo, polietilenglicol, óxido de polietileno, polimetacrilatos, alcoholes polivinílicos (PVA), acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado (PVAc), polisacáridos (por ejemplo, ácido alginico, alginatos, galactomananos), ceras, grasas y derivados de ácidos grasos, o cualquier combinación de los mismos.

25 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dichas sustancias modificadoras del pH se seleccionan de un grupo que consiste en ácidos, bases y tampón, ácido adípico, ácido málico, L-arginina, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, hidrogenotartrato potásico, ácido maleico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, trometamol, ácido tartárico. Se emplean preferiblemente ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, hidrogenotarttrato de potasio o cualquier combinación de los mismos.

35 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho revestimiento por difusión se selecciona de un grupo que consiste en etilcelulosas y polimetacrilatos tales como, por ejemplo, Eudragit.RTM. NE, Eudragit.RTM. RS y RL, acetato de celulosa y acetato butirato de celulosa o cualquier combinación de los mismos.

40 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dichos plastificantes se seleccionan de un grupo que consiste en derivados de ácido cítrico, citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltriethyl, derivados de ácido ftálico, ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, ácido benzoico y ésteres benzoicos, otros ésteres carboxílicos aromáticos, ésteres trimelíticos, ésteres dicarboxílicos alifáticos, adipatos de dialquilo, ésteres sebácicos, en particular, sebacato de dietilo, ésteres tartáricos, monoacetato de glicerol, diacetato de glicerol o triacetato de glicerol, polioles, glicerol, 1,2-propanodiol, polietilenglicol de longitud de cadena variable, ácidos grasos y derivados, monostearatos de glicerol, glicéridos de ácidos grasos acetilados, aceite de ricino y otros aceites naturales, Miglyol, alcoholes de ácidos grasos, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico, o cualquier combinación de los mismos.

50 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que la proporción del plastificante es del 0 al 50 %, preferiblemente del 0 al 35 % de la composición de hidrogel.

55 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dichos polímeros solubles en agua se seleccionan de un grupo que consiste en polietilenglicoles, PVP, PVA, HPMC, HPC, hidroxietilcelulosas (HEC), MC, carboximetilcelulosas o sus sales, dextrinas, maltodextrinas, ciclodextrinas, dextranos, urea, sales, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de amonio, azúcares, sacarosa, lactosa, glucosa, fructosa, maltosa, alcoholes de azúcar, manitol, sorbitol, xilitol, lactitol, o cualquier combinación de los mismos.

60 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dichos excipientes hinchables se seleccionan de un grupo que consiste en polivinilpirrolidonas, crospovidonas, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilalmidón sódico reticulado, óxidos de polietileno, polimetacrilatos, hidroxipropilmetilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), acetato de celulosa, etilcelulosa y polimetacrilatos, óxidos de polietileno de alto peso molecular, goma de xantano, copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, polivinilpirrolidonas, crospovidonas, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilalmidón sódico reticulado, poli(metacrilato de hidroxialquilo), alginatos y galactomananos y mezclas de los mismos o cualquier combinación de los mismos.

65

El agente de gelificación térmica inversa es el Poloxámero 407.

5 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dichas composiciones de polímeros formadores de matriz hinchables en agua se seleccionan de un grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosas (HPMC), hidroxietilmetilcelulosas, hidroxipropilcelulosas (HPC), hidroxietilcelulosas metilcelulosas (MC), etilcelulosas, alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas hidroxialquilmetilcelulosas, carboximetilcelulosas sódicas (NaCMC), alginatos, galactomananos, tales como, por ejemplo, guar y harina de algarrobo, xantanos, óxidos de polietileno, ácidos poliacrílicos, ácidos polimetacrílicos, derivados de ácidos polimetacrílicos, alcoholes polivinílicos (PVA), acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado (PVAc), polivinilpirrolidona (PVP), agar, pectina, goma arábiga, tragacanto, gelatina, almidón o derivados de almidón o cualquier combinación de los mismos.

15 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho material se administra por vía oral, tópica, intranasal, vaginal, rectal, ocular y parenteral.

Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho API se libera a una temperatura de 36-42 °C; pH en el intervalo de 5,5-8,0, a una tasa del 80 % en un intervalo de tiempo de 3 a 30 horas.

20 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho API se libera a una temperatura de 36-42 °C; pH en el intervalo de 1-8,0, a una tasa del 80 % en un intervalo de tiempo de 2 horas a 4 semanas.

25 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho API se disuelve, se suspende y/o está en forma sólida, amorfa o cristalina. Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho API se proporciona en varios tamaños de partícula, en forma no molida, molida o micronizada.

30 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho material se administra por vía tópica; en el que además, dicho API se selecciona de un grupo que consiste en fármacos antineoplásicos; Agentes quimioterapéuticos; Agentes antiinfecciosos, Fármacos antimicrobianos, Agentes antiparasitarios, Antivíricos, Antihemorrágicos, Agentes antitrombóticos, Fármacos antianémicos, Fármacos dermatológicos, antifúngicos, antisépticos, Fármacos del sistema genitourinario, del sistema gastrointestinal, contra la obesidad, trastornos relacionados con ácidos, Fármacos del metabolismo, Producto antiinflamatorio, Fármacos que actúan en el sistema musculoesquelético, Fármacos respiratorios, Fármacos otológicos, Fármacos antiinfecciosos, Fármacos corticosteroides, Fármacos analgésicos, Terapia génica, Fármacos antiparasitarios, Factores de crecimiento, VEGF, Factores inhibidores, LIF o cualquier combinación de los mismos.

40 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho material comprende además al menos uno seleccionado de un grupo que consiste en Poli (óxido de propileno) - PPO, Poli (lactida-co-ácido glicólico) -PLGA, Poli (N-isopropilacrilamida) - PNIPAM, Poli (fumerato de propileno) - PPF, Poli (uretano) - PU, Poli (organofosfaceno) - POP, Poloxámeros del tipo PEO-PPO-PEO (Poli (óxido de etileno), Poli (óxido de propileno), Poli (óxido de etileno)) tal como el poloxámero 68, 88, 98, 108, 124, 127,188, 237, 338 y 407, Ácido esteárico, Poli (ácido acrílico), Estearato de glicerilo, Alcohol cetearílico, Estearoil lactilato de sodio, Hidroxi-Lenolina, o cualquier combinación de los mismos.

45 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un material de este tipo, en el que dicho material se usa como pegamento biológico.

50 También se divulga un modo de administración de un agente terapéutico a la superficie interna de una cavidad corporal interna, que comprende:

incorporar una cantidad eficaz de dicho agente terapéutico en un material biocompatible de liberación sostenida; inflar un balón para abrir dicha cavidad corporal interna hasta una forma sustancialmente simétrica;

55 introducir dicho material biocompatible de liberación sostenida en dicha cavidad corporal interna; aplicar dicho material biocompatible de liberación sostenida al menos a parte de la superficie interna de dicha cavidad corporal interna;

aplicar fuerza a dicho material, extendiéndolo así sobre al menos parte de la superficie interna de dicha cavidad interna;

60 haciendo que dicho material biocompatible de liberación sostenida se adhiera a dicha superficie interna de dicha cavidad corporal interna; y,

liberar dicho agente terapéutico en dicha cavidad corporal interna. Los modos de administración, tales como la introducción del material reivindicado a través de dispositivos médicos, no se reivindican. Cualquier referencia a un método de tratamiento debe entenderse como el material reivindicado para su uso en dicho método de

65 tratamiento.

Una etapa de proporcionar dicho material con al menos un principio activo (API) puede estar comprendida.

5 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho material comprende excipientes seleccionados de ácidos o sustancias tampón adaptadas para modificar el pH a fin de reducir la dependencia de dicha liberación de principio activo sobre el pH del medio de liberación.

10 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, que comprende adicionalmente una etapa para proporcionar dicho material con al menos uno o más compuestos seleccionados de compuestos adhesivos y espesantes; agentes de unión; sustancias modificadoras del pH; revestimiento por difusión; plastificantes; componentes de aumento de la permeabilidad de la matriz; polímeros formadores de matriz de excipientes hinchables; formulaciones pulsátiles o controladas por difusión; agentes de gelificación térmica inversa o cualquier combinación de los mismos.

15 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dichos compuestos adhesivos y espesantes se seleccionan de un grupo que consiste en policarbófilo, ácido acrílico reticulado, divinilglicol, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP), metilcelulosa (MC), hidroxipropilcelulosa (HPC), otras hidroxialquilcelulosas, hidroxialquilmetilcelulosas, carboximetilcelulosas y sales de las mismas, ácidos poliacrílicos, polimetacrilatos, gelatina, almidón o derivados de almidón, así como gomas como goma guar y goma de xantano o cualquier combinación de los mismos.

25 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dichos agentes de unión se seleccionan de un grupo que consiste en policarbófilo, celulosa, celulosa microcristalina, derivados de celulosa tales como, por ejemplo, HMPC, HPC e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), fosfato dicálcico, lactosa, PVP y sacarosa, etilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), PVP, copolímero de acetato de vinilpirrolidona/vinilo, polietilenglicol, óxido de polietileno, polimetacrilatos, alcoholes polivinílicos (PVA), acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado (PVAc), polisacáridos (por ejemplo, ácido algínico, alginatos, galactomananos), ceras, grasas y derivados de ácidos grasos, o cualquier combinación de los mismos.

30 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dichas sustancias modificadoras del pH se seleccionan de un grupo que consiste en ácidos, bases y tampón, ácido adipico, ácido málico, L-arginina, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, hidrogenotartrato potásico, ácido maleico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, trometamol, ácido tartárico. Se emplean preferiblemente ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, hidrogenotarttrato de potasio o cualquier combinación de los mismos.

40 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho revestimiento por difusión se selecciona de un grupo que consiste en etilcelulosas y polimetacrilatos tales como, por ejemplo, Eudragit.RTM. NE, Eudragit.RTM. RS y RL, acetato de celulosa y acetato butirato de celulosa o cualquier combinación de los mismos.

45 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dichos plastificantes se seleccionan de un grupo que consiste en derivados de ácido cítrico, citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltriethyl, derivados de ácido ftálico, ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, ácido benzoico y ésteres benzoicos, otros ésteres carboxílicos aromáticos, ésteres trimelíticos, ésteres dicarboxílicos alifáticos, adipatos de dialquilo, ésteres sebácicos, en particular, sebacato de dietilo, ésteres tartáricos, monoacetato de glicerol, diacetato de glicerol o triacetato de glicerol, polioles, glicerol, 1,2-propanodiol, polietilenglicol de longitud de cadena variable, ácidos grasos y derivados, monostearatos de glicerol, glicéridos de ácidos grasos acetilados, aceite de ricino y otros aceites naturales, Miglyol, alcoholes de ácidos grasos, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico, o cualquier combinación de los mismos.

55 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que la proporción del plastificante es del 0 al 50 %, preferiblemente del 0 al 35 % de la composición de hidrogel.

60 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dichos polímeros solubles en agua se seleccionan de un grupo que consiste en polietilenglicoles, PVP, PVA, HPMC, HPC, hidroxietilcelulosas (HEC), MC, carboximetilcelulosas o sus sales, dextrinas, maltodextrinas, ciclodextrinas, dextranos, urea, sales, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de amonio, azúcares, sacarosa, lactosa, glucosa, fructosa, maltosa, alcoholes de azúcar, manitol, sorbitol, xilitol, lactitol, o cualquier combinación de los mismos.

65 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dichos excipientes hinchables se seleccionan de un grupo que consiste en polivinilpirrolidonas,

crospovidonas, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilalmidón sódico reticulado, óxidos de polietileno, polimetacrilatos, hidroxipropilmetilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), acetato de celulosa, etilcelulosa y polimetacrilatos, óxidos de polietileno de alto peso molecular, goma de xantano, copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, polivinilpirrolidonas, crospovidonas, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilalmidón sódico reticulado, poli(metacrilato de hidroxialquilo), alginatos y galactomananos y mezclas de los mismos o cualquier combinación de los mismos.

5
10 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dichas composiciones de gelificación térmica inversa se seleccionan de un grupo que consiste en Poloxámeros, en particular, el Poloxámero 407 o cualquier combinación de los mismos.

15 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dichas composiciones de polímeros formadores de matriz hinchables en agua se seleccionan de un grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosas (HPMC), hidroxietilmetilcelulosas, hidroxipropilcelulosas (HPC), hidroxietilcelulosas metilcelulosas (MC), etilcelulosas, alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas hidroxialquilmetilcelulosas, carboximetilcelulosas sódicas (NaCMC), alginatos, galactomananos, tales como, por ejemplo, guar y harina de algarrobo, xantanos, óxidos de polietileno, ácidos poliacrílicos, ácidos polimetacrílicos, derivados de ácidos polimetacrílicos, alcoholes polivinílicos (PVA), acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado (PVAc), polivinilpirrolidona (PVP), agar, pectina, goma arábica, tragacanto, gelatina, almidón o derivados de almidón o cualquier combinación de los mismos.

20
25 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, que comprende adicionalmente la etapa de administrar dicho material por vía oral, tópica, intranasal, vaginal, rectal, ocular y parenteral o cualquier combinación de las mismas.

30 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho API se libera a una temperatura de 36-42 °C; pH en el intervalo de 5,5-8,0, a una tasa del 80 % en un intervalo de tiempo de 3 a 30 horas.

35 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho API se libera a una temperatura de 36-42 °C; pH en el intervalo de 1-8,0, a una tasa del 80 % en un intervalo de tiempo de 2 a 4 semanas.

40 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho API se libera a una temperatura de 36-42 °C; pH en el intervalo de 1-9,0, a una tasa del 80 % en un intervalo de tiempo de 3 a 30 horas.

45 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho API se disuelve, se suspende y/o está en forma sólida, amorfa o cristalina.

50 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho API se proporciona en varios tamaños de partícula, en forma no molida, molida o micronizada.

55 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho material se administra por vía tópica; en el que además, dicho API se selecciona de un grupo que consiste en fármacos antineoplásicos; Agentes quimioterapéuticos; Agentes antiinfecciosos, Fármacos antimicrobianos, Agentes antiparasitarios, Antivíricos; Fármacos que actúan en la sangre y órganos formadores de sangre, Antihemorrágicos, Agentes antitrombóticos, Fármacos antianémicos, Fármacos dermatológicos, antifúngicos, antisépticos, Fármacos del sistema genitourinario, del sistema gastrointestinal, contra la obesidad, trastornos relacionados con ácidos, Fármacos del metabolismo, Producto antiinflamatorio, Fármacos que actúan en el sistema musculoesquelético; Fármacos neurológicos, Fármacos respiratorios, Fármacos cardiovasculares, Fármacos otológicos, Fármacos antiinfecciosos, Fármacos corticosteroides, Fármacos analgésicos y anestésicos, Terapia génica, Fármacos antiparasitarios, Factores de crecimiento, VEGF, Factores inhibidores, LIF o cualquier combinación de los mismos.

60 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, que comprende adicionalmente la etapa de proporcionar a dicho material al menos uno seleccionado de un grupo que consiste en Poli (óxido de propileno) - PPO, Poli (lactida-co-ácido glicólico) -PLGA, Poli (N-isopropilacrilamida) - PNIPAM, Poli (fumerato de propileno) - PPF, Poli (uretano) - PU, Poli (organofosfaceno) - POP, Poloxámeros del tipo PEO-PPO-PEO (Poli (óxido de etileno), Poli (óxido de propileno), Poli (óxido de etileno)) tal como el poloxámero 68, 88, 98, 108, 124, 127,188, 237, 338 y 407, Ácido esteárico, Poli (ácido acrílico), Estearato de glicerilo, Alcohol cetearílico, Estearoil lactilato de sodio, Hidroxi-Lenolina, o cualquier combinación de los mismos.

65 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo, en el que dicho material biocompatible de liberación sostenida es el material biocompatible de liberación sostenida como se define en cualquiera de los

anteriores.

5 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicha cavidad corporal interna es al menos una seleccionada de un grupo de cavidades internas que incluye, entre otras, la vejiga urinaria, boca, seno nasal y paranasal, vesícula biliar, esófago, recto, pulmones, vagina, útero, estómago, pelvis renal, pleura, abdomen, peritoneo, pelvis, hígado, riñón, corazón, intestino, cerebro, columna vertebral, etc.

10 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho agente terapéutico es un agente terapéutico para el tratamiento del cáncer de vejiga superficial.

15 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicha etapa de introducir dicho material biocompatible de liberación sostenida en dicha cavidad corporal interna comprende además una etapa de introducción de dicho material biocompatible de liberación sostenida en dicha cavidad corporal interna a través de un catéter.

20 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicha etapa de liberación de dicho material terapéutico en dicha cavidad corporal interna comprende además una etapa de disolución de dicho material biocompatible de liberación sostenida en fluido corporal dentro de dicha cavidad corporal interna, por lo que dicho agente terapéutico se libera de dicho material biocompatible de liberación sostenida.

25 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicha etapa de aplicar fuerza a dicho material comprende además una etapa de llenado de dicho balón de catéter con agua y posicionar al paciente para utilizar las fuerzas gravitacionales directamente hacia el tejido objetivo durante la solidificación del material y causar una adhesión óptima a ese tejido objetivo.

30 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicha etapa de aplicar fuerza gravitacional a dicho material comprende además una etapa de cambiar la posición del paciente antes de aplicar dosis parciales de material para permitir un revestimiento sustancialmente completo de toda la superficie de la cavidad interna objetivo.

35 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicha etapa de aplicar fuerza a dicho material comprende además una etapa de llenado de dicho balón con un líquido más denso que el agua.

40 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo, en el que dicho líquido más denso que el agua comprende una solución de sal en agua, teniendo dicha solución una densidad superior a 1,0 g/cm³.

40 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo, en el que dicho líquido más denso que el agua comprende una solución de glucosa en agua, teniendo dicha solución una densidad superior a 1,0 g/cm³.

45 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicha etapa de aplicar fuerza a dicho material comprende además etapas de

50 insertar un primer medio magnético en dicho balón; y, y, aplicar un segundo medio magnético de tal manera que la atracción magnética de dicho primer medio magnético y dicho segundo medio magnético haga que dicho primer imán se mueva dentro de dicho balón, por lo que dicha atracción aplica fuerza al menos a parte de la superficie interna de dicha cavidad interna.

55 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicha etapa de aplicar fuerza a dicho material comprende además etapas de

60 introducir un líquido ferromagnético en dicho balón; y, aplicar medios magnéticos de manera que la atracción magnética de dichos medios magnéticos y partículas ferromagnéticas suspendidas dentro de dicho líquido ferromagnético haga que dichas partículas ferromagnéticas se muevan dentro de dicho balón, aplicando así fuerza al menos a parte de la superficie interna de dicha cavidad interna.

60 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicha etapa de aplicar fuerza a dicho material comprende además etapas de

65 introducir en dicho balón una sustancia seleccionada de (a) un imán constante o eléctrico, (b) una pieza de material ferromagnético, y (c) un líquido ferromagnético; colocar al paciente dentro de un aparato de MRI; y, y,

activar dicho aparato de MRI de modo que el campo magnético de dicho aparato de MRI haga que dicha sustancia se mueva dentro de dicho balón, aplicando así fuerza al menos a parte de dicha cavidad interna.

5 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que la solubilidad de dicho material es lo suficientemente alta como para que dicho material se degrade completamente en menos de 4 semanas después de la incorporación en una cavidad corporal interna.

10 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho material está caracterizado por una viscosidad de menos de 200 Pa·s a un intervalo de 10 °C a 25 °C y más de 3000 Pa·s a un intervalo de 35 °C - -37 °C.

15 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho material está caracterizado por una viscosidad de menos de 200 Pa·s a 10 °C y más de 3000 Pa·s a 37 °C.

Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que la temperatura de instilación de dicho material está entre 4 °C y 60 °C.

20 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicho material comprende el 20 - 30 % de Pluronic F-127; el 0 - 1,8 % de PEG-400; el 0,1 % - 0,3 % de HPMC; una cantidad eficaz de un agente terapéutico; y el resto agua.

25 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, que comprende adicionalmente la etapa de proporcionar dicho material como pegamento biológico.

Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que el peso del balón lleno de un líquido más denso que el agua se usa para la aplicación del gel (utilizando su gravedad).

30 **Breve descripción de las figuras**

La invención divulgada en el presente documento se describe con referencia a las figuras, en las que

35 La FIG. 1 presenta ilustraciones esquemáticas de fases micelares, formadas por el polímero descrito en el presente documento a medida que aumenta la temperatura;

la FIG. 2 presenta gráficos que ilustran la citotoxicidad de MMC cuando se usan diferentes concentraciones de MMC en una solución salina y en DTC-2 respectivamente; y,

40 la FIG. 3 presenta gráficos que representan resultados de mediciones de parámetros reológicos del material de acuerdo con varias realizaciones de la invención descrita en el presente documento.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

45 En la siguiente descripción, se describirán diversos aspectos de la invención. Con fines explicativos, se exponen detalles específicos para proporcionar una comprensión completa de la invención. Será evidente para un experto en la técnica que existen otras realizaciones de la invención que difieren en detalles sin afectar a la naturaleza esencial de la misma. Por lo tanto, la invención no está limitada por lo que se ilustra en la figura y se describe en la memoria descriptiva, sino solo como se indica en las reivindicaciones adjuntas, con el alcance apropiado determinado solo por
50 la interpretación más amplia de dichas reivindicaciones.

Como se usa en el presente documento, el término "**cavidad interna**" se usa para describir partes del cuerpo que son accesibles a través de un orificio, por ejemplo, boca, vejiga, intestino, esófago, recto, pulmones, vagina, estómago, pelvis renal, etc., o mediante cirugía mínimamente invasiva, por ejemplo, pleura, abdomen, peritoneo, pelvis, etc. La definición incluye cavidades artificiales o agrandadas en tejidos adiposos y cápsulas fibrosas en
55 órganos internos tales como el riñón, corazón, intestino, etc., que son accesibles mediante técnicas laparoscópicas guiadas por imagen.

Como se usa en el presente documento, el término "**DTC**" se usa para referirse genéricamente a los materiales divulgados en la presente invención. Los términos "DTCx" y "DTC-n" (donde *n* es un número entero) se usan para referirse a realizaciones particulares, ya sea genéricamente (DTCx) o específicamente (por ejemplo, DTC-2).
60

La presente invención también incluye el uso de la nueva formulación farmacéutica o aditivo para producir fármacos que están destinados al tratamiento y/o prevención de trastornos en seres humanos.
65

La presente invención proporciona una plataforma para el rediseño de fármacos para hacerlos adecuados para la administración tópica. Los estudios de la empresa demostraron la solubilidad y la liberación sostenida de primer orden de Mitomicina C, Doxorubicina y Gemcitabina (grupos 1 y 2), Abamectina (grupo 3), glucosaminoglicano exógeno, grupo 4), Naproxeno (grupo 5), lidocaína y voltarén (grupo 6).

5 Entre los fármacos que pueden administrarse por vía tópica se encuentran los fármacos que pertenecen a las siguientes familias:

1. Fármacos antineoplásicos
- 10 2. Agentes quimioterapéuticos
3. Agentes antiinfecciosos (por ejemplo, fármacos antimicrobianos, agentes antiparasitarios, antivíricos)
4. Fármacos del sistema genitourinario
5. Productos antiinflamatorios
6. Analgésicos
- 15 7. Fármacos que actúan en el sistema musculoesquelético
8. Fármacos que actúan en la sangre y los órganos formadores de sangre (antihemorrágicos, agentes antitrombóticos, fármacos antianémicos)
9. Fármacos dermatológicos (antifúngicos, antisépticos)
10. Sistema gastrointestinal (antiobesidad, trastornos relacionados con el ácido
- 20 11. Fármacos del metabolismo
12. Fármacos neurológicos
13. Fármacos respiratorios incluyendo fármacos nasales
14. Fármacos cardiovasculares
15. Fármacos otológicos
- 25 16. Fármacos antiinfecciosos
17. Fármacos corticosteroides
18. Fármacos analgésicos
19. Fármacos antiparasitarios
20. Fármacos anestésicos

30 En otros casos, el tratamiento tópico está simplemente evolucionando:

21. Factor de crecimiento (por ejemplo, para el tratamiento de la isquemia del músculo cardíaco)
22. Agentes de terapia génica

35 Los fármacos pueden incorporarse como parte de los materiales de la invención como un único agente terapéutico o como una combinación. Como ejemplo, una mezcla que contiene glucosaminoglicano exógeno y naproxeno se puede combinar en un material específico para el tratamiento de la cistitis intersticial para aliviar los síntomas de la inflamación y reemplazar el revestimiento mucoso dañado de la cavidad de la vejiga urinaria que es típico de esta enfermedad.

45 La presente invención proporciona una formulación/mezcla que libera los principios activos (API) de forma controlada durante un periodo prolongado. Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar formulaciones de medicamentos con perfiles de liberación particulares a través de los cuales surgen los problemas de la técnica anterior. Como ejemplo, se mantiene una velocidad de liberación promedio entre el 80 % en 6 horas y el 80 % en 24 horas.

50 Un mayor tiempo de exposición del API tiene distintas ventajas y se espera que una exposición prolongada con un API durante el uso de un medicamento con liberación controlada del principio activo permita prolongar sustancialmente la ventana de tiempo en la que se puede mejorar la terapia. Se espera que el uso de nuevas formas medicinales con liberación controlada del principio activo alcance niveles de fármaco sustancialmente más constantes y evite la aparición de picos de nivel, mejorando así, por ejemplo, la eficacia terapéutica y reduciendo la frecuencia e intensidad de los efectos secundarios no deseados.

55 Además, el uso de tal aditivo/formulación/mezcla permite reducir la frecuencia de administración y, por lo tanto, conduce a una mejor aceptación y cumplimiento por parte del paciente.

60 También se espera que la liberación controlada de los API prolongue la exposición sin que se produzca un aumento de los efectos secundarios, un efecto adverso sobre la fiabilidad y la seguridad de las terapias. De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el aditivo/formulación/mezcla descrita anteriormente, está, por ejemplo, en forma de hidrogeles que contienen principios activos. Estos sistemas controlados por difusión pueden diluirse completamente en el aditivo/formulación/mezcla de hidrogel o pueden ser multiparticulados, es decir, pueden consistir en un gran número de núcleos recubiertos tales como, por ejemplo, de API microencapsulados, cuando sea apropiado junto con excipientes y vehículos convencionales, como se define a continuación, por ejemplo, se aplican y posteriormente se recubren con un revestimiento por difusión que puede comprender plastificantes y otros excipientes. Los sistemas controlados por difusión de acuerdo con la invención pueden consistir adicionalmente en

núcleos homogéneos que contienen principios activos que se producen, por ejemplo, mediante granulación, granulación del rotor, aglomeración en lecho fluido, formación de comprimidos, extrusión húmeda o extrusión en estado fundido, cuando sea apropiado con esferonización, y se revisten con un revestimiento por difusión que puede comprender plastificantes y otros excipientes.

5 De acuerdo con una realización, la presente invención puede proporcionar una combinación de API, uno o más diluidos o suspendidos en el gel y uno o más microencapsulados para un efecto de liberación más lento. Por ejemplo, un anestésico como la lidocaína se disolvió en el aditivo/formulación/mezcla para obtener un efecto anestésico inmediato y MMC encapsulada para el tratamiento del cáncer que se libera después de que la pared de la vejiga sea insensible y el paciente pueda soportar la terapia con MMC.

10 En una realización preferida de esta invención, las partículas que contienen el principio activo comprenden excipientes tales como, por ejemplo, ácidos o sustancias tampón que modifican el pH y, por lo tanto, contribuyen a reducir la dependencia de la liberación del principio activo en el pH del medio de liberación.

15 De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el material/formulación/mezcla descrita anteriormente, comprende adicionalmente al menos un ingrediente seleccionado de

- (a) compuestos adhesivos y espesantes;
- (b) agentes de unión;
- (c) sustancias modificadoras del pH;
- (d) revestimiento por difusión;
- (e) plastificantes;
- (f) componentes de aumento de la permeabilidad de la matriz;
- (g) polímeros formadores de matriz de excipientes hinchables;
- (h) formulaciones pulsátiles o controladas por difusión;
- (i) agentes de gelificación térmica inversa;

20 Los compuestos adhesivos y espesantes utilizados preferiblemente en la producción de gránulos neutros recubiertos (por ejemplo, que consisten en sacarosa, celulosa microcristalina, ácido cítrico) son policarbófilos (polímero de ácido acrílico reticulado con divinilglicol), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y polivinilpirrolidona (PVP). También es posible emplear otros polímeros naturales, sintéticos o parcialmente sintéticos, tales como, por ejemplo, metilcelulosa (MC), hidroxipropilcelulosa (HPC), otras hidroxialquilcelulosas e hidroxialquilmetilcelulosas, carboximetilcelulosas y sales de las mismas, ácidos poliacrílicos, polimetacrilatos, gelatina, almidón o derivados de almidón, así como gomas como goma guar y goma de xantano.

30 Los agentes de unión empleados para la producción de microcápsulas que contienen principio activo son, por ejemplo, policarbófilo, celulosa, celulosa microcristalina, derivados de celulosa tales como, por ejemplo, HMPC, HPC e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), fosfato dicálcico, lactosa, PVP y sacarosa, etilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), PVP, copolímero de acetato de vinilpirrolidona/vinilo, polietilenglicol, óxido de polietileno, polimetacrilatos, alcoholes polivinílicos (PVA), acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado (PVAc), polisacáridos (por ejemplo, ácido algínico, alginatos, galactomananos), ceras, grasas y derivados de ácidos grasos. Las sustancias modificadoras del pH tales como, por ejemplo, ácidos, bases y sustancias tampón se incorporan en el núcleo que contiene el principio activo. La adición de estas sustancias permite reducir notablemente la dependencia del pH de la liberación de los API. Los ejemplos de excipientes adecuados que modifican el pH en los núcleos que contienen principio activos son: ácido adípico, ácido málico, L-arginina, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, hidrogenotartarato potásico, ácido maleico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, trometamol, ácido tartárico. Se emplean preferiblemente ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, hidrogenotartarato de potasio. Particularmente adecuados para producir el revestimiento por difusión son las etilcelulosas y polimetacrilatos tales como, por ejemplo, Eudragit.RTM. NE, Eudragit.RTM. RS y RL. Sin embargo, otros materiales, tales como, por ejemplo, acetato de celulosa y acetato butirato de celulosa también pueden emplearse como polímeros que controlan la difusión formadores de película. Los ejemplos de plastificantes utilizados son derivados de ácido cítrico (por ejemplo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltriethyl), derivados de ácido ftálico (por ejemplo, ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo), ácido benzoico y ésteres benzoicos, otros ésteres carboxílicos aromáticos (por ejemplo, ésteres trimelíticos), ésteres dicarboxílicos alifáticos (por ejemplo, adipatos de dialquilo, ésteres sebácicos, en particular, sebacato de dietilo, ésteres tartáricos), monoacetato de glicerol, diacetato de glicerol o triacetato de glicerol, polioles (por ejemplo, glicerol, 1,2-propanodiol, polietilenglicol de longitud de cadena variable), ácidos grasos y derivados (por ejemplo, monoestearatos de glicerol, glicéridos de ácidos grasos acetilados, aceite de ricino y otros aceites naturales, Miglyol) y alcoholes de ácidos grasos (por ejemplo, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico).

65 La naturaleza y la cantidad del plastificante se seleccionan de manera que se logre la liberación definida anteriormente de acuerdo con la invención y la estabilidad necesaria de las formas medicinales. La proporción del plastificante es del 0 al 50 %, preferiblemente del 0 al 35 %, particularmente, preferiblemente del 0 al 25 % en base a

la masa de la composición de hidrogel.

La velocidad de liberación de acuerdo con la invención está controlada por la composición de gel. Ciertos componentes pueden aumentar la permeabilidad del aditivo/formulación/mezcla incluyendo polímeros solubles en agua tales como, por ejemplo, polietilenglicoles, PVP, PVA, HPMC, HPC, hidroxietilcelulosas (HEC), MC, carboximetilcelulosas o sus sales, dextrinas, maltodextrinas, ciclodextrinas, dextranos u otras sustancias solubles tales como, por ejemplo, urea, sales (cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de amonio, etc.), azúcares (sacarosa, lactosa, glucosa, fructosa, maltosa, etc.) y alcoholes de azúcar (manitol, sorbitol, xilitol, lactitol, etc.). Basándose en la masa del hidrogel, la cantidad de los polímeros solubles en agua varía del 0 al 50 %, preferiblemente del 0 al 35 %, particularmente, preferiblemente del 0 al 20 %, y pueden emplearse componentes de permeabilidad creciente.

Un aspecto adicional de la presente invención es un aditivo/formulación/mezcla recubierta que comprende uno o más excipientes hinchables que, al penetrar el líquido a través de la membrana, se hinchan en gran medida y, a través del hinchamiento y la expansión del volumen, hacen que el revestimiento se separe. La división del revestimiento hace posible que la sustancia medicinal se libere del aditivo/formulación/mezcla, generalmente en forma pulsátil. Los excipientes hinchables que pueden comprender estas formulaciones son, por ejemplo, polivinilpirrolidonas, crospovidonas, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilalmidón sódico reticulado, óxidos de polietileno, polimetacrilatos, hidroxipropilmetilcelulosa de baja sustitución (L-HPC). Los ejemplos de materiales de revestimiento adecuados son acetato de celulosa, etilcelulosa y polimetacrilatos.

Las formulaciones descritas controladas por difusión o pulsátiles pueden emplearse directamente y sin modificar como forma medicinal. Sin embargo, también pueden procesarse adicionalmente, cuando sea apropiado con la adición de excipientes, al aditivo/formulación/mezcla final. Con el fin de lograr un perfil de liberación deseado, también es posible combinar diferentes formulaciones revestidas en una forma medicinal, y la administración de una dosis inicial puede tener lugar, por ejemplo, en combinación con partículas de formulación de liberación rápida, por ejemplo, sedimentos sin revestimiento, gránulos o polvo.

En una realización adicional del aditivo/formulación/mezcla que contiene el ingrediente de liberación controlada. Este denominado aditivo/formulación/mezcla liberan el principio activo por difusión y/o erosión.

La relación en masa del principio activo con respecto a la masa total del aditivo/formulación/mezcla en estas nuevas formulaciones está en el intervalo de 1:1 a 1:10.000, preferiblemente en el intervalo de 1:2 a 1:1.000.

El aditivo/formulación/mezcla que puede emplearse son sustancias solubles en agua, hinchables en agua o insolubles en agua. Las nuevas formulaciones comprenden preferiblemente uno o más polímeros hinchables en agua.

Se da preferencia adicionalmente a preparaciones medicinales en el contexto de esta invención que comprenden polímeros solubles en agua, polímeros formadores de hidrogel, teniendo estos polímeros una viscosidad nominal de al menos 0,015 Pa·s, preferiblemente al menos 0,05 Pa·s (medida como una solución acuosa al 2 % de concentración a 20 °C).

Una familia preferida de candidatos para ser utilizados como base para obtener dicho hidrogel es un grupo de copolímeros de tribloques designados como PEG-PPG-PEG (PEG = Polietilenglicol y PPG = Polipropilenglicol) y llamados Poloxámeros, que producen composiciones de gelificación térmica inversa, es decir, con la característica de que su viscosidad aumenta al aumentar la temperatura hasta un punto a partir del cual la viscosidad disminuye de nuevo. En particular, el Poloxámero 407 posee una temperatura de gelificación que está por encima de 10 °C, pero por debajo de la temperatura corporal humana, es decir, 37 °C. Esta característica puede conferir la capacidad de una composición que contiene el compuesto a inyectar o infundir en estado líquido en una cavidad interna corporal a baja temperatura y, posteriormente, a medida que la composición se calienta, solidifica en un gel, estabilizándose de este modo sobre la pared de la cavidad corporal interna.

Esta característica ha permitido que el Poloxámero 407 (PF-127) se use como vehículo para la mayoría de las vías de administración, incluida las vías oral, tópica, intranasal, vaginal, rectal, ocular y parenteral.

El Poloxámero 407 (PF-127) es un tensioactivo no iónico compuesto por copolímeros tribloque de polioxietileno-polioxipropileno a una concentración que varía del 20-30 %. A bajas concentraciones (10^{-4} - 10^{-5} %) forman micelas monomoleculares, pero concentraciones más altas dan como resultado agregados multimoleculares que consisten en un núcleo central hidrófobo con sus cadenas de polioxietileno hidrófilas orientadas al medio externo. La micelación se produce en soluciones diluidas de copolímeros de bloque en disolventes seleccionados por encima de la concentración micelar crítica, a una temperatura dada. A concentraciones más altas, por encima de una concentración crítica de gel, las micelas pueden ordenarse en una red cristalina.

Las soluciones acuosas de poloxámeros son estables en presencia de ácidos, álcalis e iones metálicos. Los poloxámeros usados comúnmente incluyen los tipos 88 (grado F-68), 237 (grado F-87), 338 (grado F-108) y 407 (grado F-127), que son libremente solubles en agua. La designación "F" se refiere a la forma de copos del producto.

PF-127 tiene una buena capacidad de solubilización, baja toxicidad y, por lo tanto, se considera un buen medio para los sistemas de administración de fármacos.

PF-127 es un copolímero tribloque de polioxietileno-polioxipropileno disponible comercialmente que posee una fórmula general E101 P56 E101, con una masa molar promedio de 13.000. Contiene aproximadamente el 70 % de óxido de etileno, lo que explica su hidrofiliidad. Es una de las series de copolímeros de bloque de poloxámero ABA. Como se dice anteriormente, las soluciones acuosas de PF-127 del 20 al 30 % p/p tienen la característica interesante de la gelificación térmica inversa, es decir, son líquidas a temperaturas refrigeradas (4-5 °C), pero se gelifican tras calentarlas a temperatura ambiente. La gelificación es reversible al enfriarse. Este fenómeno, por lo tanto, sugiere que cuando se vierte sobre la piel o se inyecta en una cavidad corporal, la preparación de gel formará una barrera artificial sólida y un depósito de liberación sostenida. Además, se ha informado que PF-127 es el menos tóxico de los copolímeros disponibles comercialmente.

Los polímeros solubles en agua o hinchables en agua formadores de matriz empleados preferiblemente son hidroxipropilmetilcelulosas (HPMC), hidroxietilmetilcelulosas, hidroxipropilcelulosas (HPC), hidroxietilcelulosas metilcelulosas (MC), etilcelulosas, otras alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, e hidroxialquilmetilcelulosas, carboximetilcelulosas sódicas (NaCMC), alginatos, galactomananos, tales como, por ejemplo, guar y harina de algarrobo, xantanos, óxidos de polietileno, ácidos poliacrílicos, ácidos polimetacrílicos, derivados de ácidos polimetacrílicos, alcoholes polivinílicos (PVA), acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado (PVAc), polivinilpirrolidona (PVP), agar, pectina, goma arábica, tragacanto, gelatina, almidón o derivados del almidón y mezclas de estas sustancias.

A este respecto, el aditivo/formulación/mezcla de acuerdo con la invención debe comprender preferiblemente al menos el 0,1-2,0 % de un tipo de hidroxipropilmetilcelulosa cuya viscosidad nominal (medida como solución acuosa al 2 % de concentración a 20 °C) es de al menos 0,015 Pa·s, preferiblemente al menos 0,05 Pa·s. Los tipos de HPMC utilizados preferiblemente tienen un grado de sustitución de grupos metoxi del 16,5-30 %, particularmente preferiblemente del 19-30 %, y un grado de sustitución de grupos hidroxipropoxi del 4-32 %, particularmente preferiblemente del 4-12 %.

En una realización particularmente preferida de esta invención, las sustancias que controlan el pH en el aditivo/formulación/mezcla se incorporan en el aditivo/formulación/mezcla. La adición de dichos excipientes modificadores del pH y/o la adición de sustancias que se disuelven o se disuelven fuera del aditivo/formulación/mezcla a medida que aumenta el pH, y por lo tanto, aumentan la porosidad o permeabilidad del aditivo/formulación/mezcla y/o promueven la erosión del aditivo/formulación/mezcla, hace posible lograr una liberación virtualmente independiente del pH para estas realizaciones preferidas de la presente invención.

Los ejemplos de excipientes adecuados que se pueden añadir al aditivo/formulación/mezcla de acuerdo con la invención para lograr una liberación que sea lo más independiente posible del pH son las siguientes sustancias: ácido adípico, ácido málico, L-arginina, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido succínico, ftalatos de celulosa, en particular, acetato ftalato de celulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinatos de celulosa, en particular, acetato succinato de celulosa y HPMCAS, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, hidrogenotartarato potásico, ácido maleico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, polimetacrilatos (por ejemplo, tipos de Eudragit.RTM.), ácido toluenosulfónico, trometamol, ácido tartárico. Preferiblemente, se emplean ácido cítrico ácido succínico, ácido tartárico, HPMCAS, y polimetacrilatos (por ejemplo, Eudragit.RTM. L). Si estos excipientes están presentes en el aditivo/formulación/mezcla de acuerdo con la invención, típicamente se añaden en una proporción del 10 al 50 % basándose en la masa total del aditivo/formulación/mezcla. Los ejemplos de excipientes plastificantes en la formulación de hidrogel son propilenglicol, glicerol, trietilenglicol, butanodiolos, pentanoles, tales como pentaeritritol, hexanoles, alcoholes de cadena larga, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, polietilén/propilenglicoles, siliconas, derivados de ácido ftálico (por ejemplo, ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo), ácido benzoico y ésteres benzoicos, otros ésteres carboxílicos aromáticos (por ejemplo, ésteres trimelíticos), derivados de ácido cítrico (por ejemplo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltriétilo), ésteres dicarboxílicos alifáticos (por ejemplo, adipatos de dialquilo, ésteres sebácicos, en particular, sebacato de dietilo, ésteres tartáricos), monoacetato de glicerol, diacetato de glicerol o triacetato de glicerol, ácidos grasos y derivados (por ejemplo, monoestearatos de glicerol, glicéridos de ácidos grasos acetilados, aceite de ricino y otros aceites naturales, Miglyol), alcoholes de ácido graso (por ejemplo, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico), azúcares, alcoholes de azúcar y derivados de azúcar (por ejemplo, eritritol, isomalta, lactitol, manitol, maltitol, maltodextrina, xilitol). La concentración de plastificantes es normalmente del 0 al 30 %, preferiblemente del 0 al 20 % basándose en la masa total del gel.

Los ejemplos de polímeros hinchables en agua adecuados adicionales que pueden incorporarse en el hidrogel son óxidos de polietileno de alto peso molecular, goma de xantano, copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, polivinilpirrolidonas, crospovidonas, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilalmidón sódico reticulado, hidroxipropilmetilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), poli(metacrilato de hidroxialquilo), alginatos y galactomananos y mezclas de los mismos.

ES 2 732 150 T3

La presente invención se refiere además a la combinación de formulaciones con diferentes propiedades de liberación, por ejemplo, liberación rápida y liberación lenta, en una forma medicinal.

5 Como se describe anteriormente, de acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona un aditivo/formulación/mezcla que libera principios activos (API) de una manera controlada durante un periodo prolongado.

10 Si es necesario, el pH puede ajustarse a 5,5-8,0 con una composición de tampón. La liberación se realiza a una temperatura de 36-42 °C.

Si es necesario, el pH puede ajustarse a 1-8,0 con una composición de tampón. La liberación se realiza a una temperatura de 36-42 °C. La cantidad de principio activo determinada de esta manera se convierte en porcentaje en masa de la cantidad de principio activo empleado.

15 La velocidad de liberación promedio en el contexto de la presente invención se define a través del tiempo hasta que la liberación del principio activo alcanza el 80 %, mientras que la liberación inicial describe el porcentaje de liberación del principio activo después de 30 minutos.

20 El aditivo/formulación/mezcla de acuerdo con la invención con liberación controlada de principio activo tiene preferiblemente una velocidad de liberación promedio del 80 % en el intervalo de tiempo entre 3 y 20 horas (80 % en 3 horas y 80 % en 20 horas).

25 El aditivo/formulación/mezcla de acuerdo con la invención con liberación controlada de principio activo tiene preferiblemente una velocidad de liberación promedio del 80 % en el intervalo de tiempo entre 2 y 4 semanas (80 % en 2 horas y 80 % en 4 semanas).

30 En una realización particularmente preferida de las formulaciones de medicamentos con liberación controlada del principio activo de la presente invención, la formulación tiene una velocidad de liberación promedio del 80 % en el periodo de 3 a 18 horas y una liberación inicial que no excede el 65 % del principio activo en los primeros 30 minutos de liberación.

35 El aditivo/formulación/mezcla de acuerdo con la presente invención se puede formular de manera que se logre una liberación inicial relativamente baja del 0 al 30 % en los primeros 30 minutos o una liberación inicial relativamente alta del 30 al 60 % de la sustancia medicinal en los primeros 30 minutos de liberación de la sustancia medicinal.

40 En una realización preferida del aditivo/formulación/mezcla de la presente invención se caracteriza por una velocidad de liberación promedio del 80 % en el periodo de 4 a 18 horas, esto tiene una liberación inicial relativamente baja del 0 al 25 % en los primeros 30 minutos de liberación.

Otra configuración preferida de las formulaciones de medicamentos con liberación controlada del principio activo tiene una velocidad de liberación promedio del 80 % en el periodo de 3 a 16 horas y se distingue por una liberación inicial relativamente alta del 35 al 60 % en los primeros 30 minutos de liberación del principio activo.

45 Se debe enfatizar que el aditivo/formulación/mezcla con liberación controlada del principio activo de esta invención se refiere a todas las formulaciones en las que la liberación del principio activo se modifica para que tenga lugar con una tasa de administración más lenta que la de las formas medicinales de liberación rápida tales como, por ejemplo, un procedimiento de instilación convencional en el caso de un tratamiento para el cáncer de vejiga.

50 Además, el aditivo/formulación/mezcla con liberación controlada del principio activo de la presente invención también incluye formulaciones con liberación retardada en las que se modifica la administración del principio activo para que la liberación comience en un momento posterior que con una forma medicinal de liberación rápida. La liberación posterior de una forma medicinal de liberación retardada también puede tener lugar de manera controlada con una velocidad de liberación reducida.

55 El aditivo/formulación/mezcla de acuerdo con la invención con liberación controlada de principio activo también incluye formulaciones con liberación por pulsos, donde la administración de principio activo tiene lugar de manera intermitente, y formulaciones en las que se combinan diferentes principios de administración controlada de principio activo.

60 El aditivo/formulación/mezcla de esta invención incluye además también formulaciones de medicamentos que comprenden parte del principio activo en forma de liberación rápida y una parte adicional del principio activo en forma de liberación controlada.

65 Las formulaciones de medicamento de acuerdo con la invención pueden comprender que el principio activo se disuelva, se suspenda y/o sea de forma sólida, amorfa o cristalina. El principio activo se puede emplear en diversos tamaños de partícula, por ejemplo, en forma no molida, molida o micronizada, para producir el

aditivo/formulación/mezcla de acuerdo con la invención con liberación controlada de principio activo.

5 De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona una composición de hidrogel que se pretende usar como un agente terapéutico tópico, aplicado por vía tópica. Por lo tanto, sería útil tener un dispositivo que permita la aplicación de dicha composición de hidrogel una vez que acceda a un órgano del cuerpo (cavidad interna) a través de un orificio (ya sea natural o artificial), para permitir el revestimiento de la pared interna del órgano con dicho gel de hidrogel. Dicha composición de hidrogel se adherirá bien a dicha pared y (i) permitirá la liberación controlada del fármaco o fármacos; (b) permitirá la dilución gradual del hidrogel; y, (c) se expulsará del cuerpo en un periodo de tiempo razonable (por ejemplo, 24 h).

10 De acuerdo con otra realización, los estudios de líneas celulares (véase a continuación) realizados por los inventores de la presente invención, demuestran una destrucción celular hasta 30 veces mayor cuando las líneas celulares se exponen a MMC durante un tiempo 10 veces más prolongado o a concentraciones 10 veces más altas.

15 Como estándar, los fármacos para quimioterapia se administran a un nivel de concentración que es tolerable por los pacientes. Los resultados del estudio de la presente invención demuestran que se puede obtener una mejora adicional en la eficacia al aumentar el tiempo de exposición a los fármacos para quimioterapia. Ésta es la base del concepto de la presente invención.

20 Varios de los materiales de la presente invención incorporan una diversidad de fármacos para quimioterapia para el tratamiento del cáncer de vejiga; como ejemplos no limitados, se usan Mitomicina C, Desoxorubicina, Valrubicina y Gemcitabina con materiales DTCx.

25 La presente invención intenta a) poner la mayor parte del fármaco anticanceroso en contacto con el tejido de la pared de la vejiga y b) prolongar la duración del contacto. Estas medidas probablemente mejorarán la eficacia del tratamiento.

30 La presente invención proporciona materiales de liberación sostenida que son eficientes para indicaciones tales como el ejemplo no limitado de cistitis intersticial. El material DTC está diseñado para permanecer en la vejiga durante una semana y los fármacos médicos utilizados son una combinación de heparina y AINE (fármaco antiinflamatorio no esteroideo).

35 La prolongación de la duración de la exposición tisular al fármaco y el retraso significativo de la expulsión del fármaco desde la vejiga dan como resultado una mejora espectacular de la eficacia del fármaco. La composición proporcionada por la presente invención, que proporciona un revestimiento homogéneo y bien adherido de la pared interna de la vejiga, tiene la capacidad de proporcionar dicha liberación de fármaco prolongada y superar las dificultades de adherencia a la pared interna de la vejiga, de tal forma que la duración del tratamiento con el fármaco para quimioterapia se prolonga significativamente y la eficacia del tratamiento del cáncer mejora.

40 Este revestimiento de capa solidificada, unificada y homogénea de la pared de la vejiga posee numerosas ventajas. Lo más importante es la capacidad de liberar continuamente agentes anticancerosos durante un periodo de tiempo prolongado, a diferencia del tratamiento estándar principal de introducir una cantidad fija de fármaco durante un periodo corto e indeterminado, que se expulsa de la vejiga cuando el paciente orina por primera vez después de la inducción por instilación.

45 Un estudio preclínico de cerdas demostró un nivel 20:1 más alto de quimioterapia en la vejiga, seis horas después de la instilación con el material de la invención en comparación con la instilación regular de la misma cantidad de quimioterapia.

50 De forma interesante, los materiales poliméricos desarrollados permiten su cómoda administración a través de un tubo delgado, por ejemplo, un catéter uretral, sin ejercer más que la presión común requerida para inyectar una solución salina a través de un dispositivo de este tipo; y al mismo tiempo, a medida que el polímero líquido se asienta sobre la pared de la vejiga, se solidifica creando una película gelatinosa que después libera gradualmente el ingrediente terapéutico sobre dicha pared de la vejiga.

55 Esta característica es de fundamental importancia y está habilitada por el hecho de que la composición polimérica se diseñó para poseer propiedades de gelificación térmica inversa (véase a continuación), es decir, para poseer una baja viscosidad a bajas temperaturas (es decir, por debajo de 15 °C) y aumentar drásticamente su viscosidad a medida que su temperatura aumenta debido al calor corporal.

60 La capa de revestimiento creada en el tejido de la cavidad interna, divulgada en la presente invención, es esencialmente una capa unificada y homogénea de sustrato aplicada y fijada al tejido del órgano.

65 Más allá de la maximización del área del tejido que está expuesto al fármaco, este revestimiento también se puede usar para controlar la distancia entre los órganos. Los siguientes son varios ejemplos:

- 5

• Fijación y tratamiento de la pleura. Una afección común en varias enfermedades pulmonares y cardíacas es el derrame pleural, cuando se acumulan fluidos serosos, pus o quilo en el espacio entre la pleura visceral y las capas de pleura parietal que rodean a los pulmones, afección denominada hidrotórax o derrame pleural. Por lo general, hay poco espacio entre estas capas, pero ciertas neoplasias malignas pueden causar la acumulación de líquidos a niveles excesivos lo que puede dificultar la respiración y causar un resultado grave. Un tratamiento estándar para los derrames más grandes es la inserción de un drenaje intercostal, a menudo acompañado de pleurodesis quirúrgica, en la que las dos superficies pleurales se cicatrizan entre sí para que no se pueda acumular líquido entre ellas, o incluso una pleurectomía abierta. Esta unión quirúrgica de las capas no siempre es exitosa, pero cuando lo es, es permanente.
- 10

• Un material de la presente invención puede administrarse en la cavidad de la pleura para adherirse a las capas de la pleura y proporcionar tanto un enlace mecánico como una liberación sostenida del fármaco para el tratamiento de la neoplasia subyacente (por ejemplo, antibiótico de tetraciclina para la infección bacteriana, o AINE tal como Naproxeno para tratar la fiebre y la inflamación. El material de hidrogel para la pleura se inserta en el espacio de la pleura a través de un catéter o trocar, en forma de un líquido no viscoso a una temperatura inferior a 15 °C y se adhiere al tejido circundante a medida que se calienta a la temperatura corporal. El material está diseñado para disolverse gradualmente en los fluidos pleurales durante menos de una semana y tanto mantener el soporte mecánico como liberar los fármacos durante todo ese periodo. Las principales ventajas de este método son la combinación de esta capacidad de procedimiento para reemplazar uno más invasiva, la aplicación natural y fácil, la reducción del daño tisular, el efecto calmante del hidrogel y el efecto curativo mejorado de la liberación sostenida de agentes antiinflamatorios.
- 15

• Fijación de órganos y prevención de la adhesión tisular en el abdomen durante la laparoscopia. Un material de la presente invención puede introducirse en la cavidad del abdomen y proporcionar soporte mecánico a los órganos objetivo en la posición que mejor se adapte al procedimiento quirúrgico. El material de hidrogel para el peritoneo se puede insertar en la cavidad del peritoneo a través del canal de trabajo del endoscopio, un catéter o trocar, en forma de un líquido no viscoso a una temperatura inferior a 15 °C y adherirse al tejido circundante a medida que se calienta a la temperatura corporal. El material está diseñado para disolverse gradualmente en los fluidos pleurales durante menos de una semana y tanto mantener el soporte mecánico de los órganos durante varias horas como liberar los fármacos durante un periodo más prolongado. Se puede usar un método similar, pero con diferentes materiales para prevenir la adhesión de tejidos entre órganos en el área tratada, lo que a menudo puede producirse durante la cirugía laparoscópica. Las principales ventajas de este método son la combinación de su capacidad para reemplazar un procedimiento más invasivo, la reducción del daño tisular, el efecto calmante del hidrogel y el efecto curativo mejorado de la liberación sostenida de agentes antiinflamatorios. Una ventaja adicional es la prevención de la necesidad de eliminar la fijación quirúrgicamente debido a la degradación natural y la expulsión del material de la invención del área tratada.

40

La liberación de fármaco del aditivo/formulación/mezcla se produce debido a dos fenómenos que tienen lugar simultáneamente después de aplicar el gel sobre la pared de la vejiga: (1) Difusión del fármaco desde el gel al medio acuoso (orina); (2) Disolución del propio gel en el medio acuoso. Se pueden considerar dos casos extremos en los que el fármaco se difunde muy rápidamente del gel a la orina, o se difunde muy lentamente. En el primer caso, el gel se agotará muy rápido del fármaco, por lo que la pared de la vejiga revestida por el gel "verá" una baja concentración de fármaco casi desde el principio. Por otro lado, la concentración de fármaco en la orina será mayor y esa es la concentración que verán las partes no revestidas de la vejiga. Si el caso es el segundo (velocidad de liberación muy lenta), la pared de la vejiga revestida por el gel "verá" una concentración más o menos alta de fármaco durante mucho tiempo, de hecho, hasta que la totalidad del gel se disuelva en la fase de orina. Estos dos factores separados pero entrelazados, que se denominan "dos relojes", sirven para diseñar diferentes terapias que utilizan diferentes fármacos y vehículos poliméricos a medida según las necesidades médicas.

50

Un aditivo/formulación/mezcla a base de agua está hecha de moléculas grandes que crean espacios entre las moléculas que sirven como nodos de matriz. Estos espacios se pueden llenar con moléculas de fármaco de manera que permitan su difusión en solución acuosa. La cantidad de moléculas de fármaco que pueden mantenerse en un aditivo/formulación/mezcla depende de la forma tridimensional de las moléculas a medida que se colocan en el aditivo/formulación/mezcla. La tasa de difusión depende de la estructura tridimensional del aditivo/formulación/mezcla y el factor de empaquetamiento.

60

Los materiales DTCx se diseñan de acuerdo con las formas tridimensionales del aditivo/formulación/mezcla y las moléculas del compuesto. El diseño del aditivo/formulación/mezcla que utiliza moléculas grandes y uniformes, puede almacenar una gran cantidad de fármaco, pero también permitirá una rápida difusión del aditivo/formulación/mezcla.

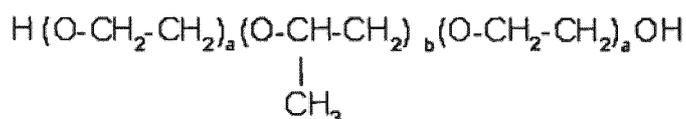
65

El diseño del aditivo/formulación/mezcla que combina moléculas más grandes y más pequeñas permite coeficientes de difusión más bajos, lo que lleva a duraciones de liberación más largas, y, con cierto sacrificio del volumen del espacio incluido.

El diseño del aditivo/formulación/mezcla que debe almacenar fármacos durante más tiempo se basa en una "matriz

de matriz polimérica", es decir, polímeros de orden superior. Estas estructuras pueden almacenar moléculas de fármacos que comienzan a difundirse solo después de que la estructura de orden superior se haya disuelto al menos parcialmente. El Poloxámero 407 (PF-127) es un tensioactivo no iónico compuesto por copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno. En general, los poloxámeros están compuestos por gránulos blancos, cerosos y de flujo libre que son prácticamente inodoros e insípidos. La designación "F" se refiere a la forma de copos del producto. PF-127 está reconocido como una sustancia farmacéutica (Farmacopea/NF). Tiene una buena capacidad de solubilización, baja toxicidad y, por lo tanto, se considera un buen medio para los sistemas de administración de fármacos.

Como se describe anteriormente, PF-127 es un copolímero tribloque de polioxietileno-polioxipropileno disponible comercialmente de fórmula general E101 P56 E101, con una masa molar promedio de 13.000. Es una de las series de copolímeros de bloque de poloxámero ABA, cuyos miembros comparten la siguiente fórmula química:



PF-127 es más soluble en agua fría que en agua caliente como resultado del aumento de la solvación y la formación de enlaces de hidrógeno a temperaturas más bajas. Las soluciones acuosas de PF-127 del 20 al 30 % en peso tienen la característica interesante de la gelificación térmica inversa, es decir, son líquidas a temperaturas refrigeradas (4-5 °C), pero se gelifican tras calentarlas a temperatura ambiente. La gelificación es reversible al enfriarse.

A bajas temperaturas en soluciones acuosas, una capa de hidratación rodea las moléculas de PF-127. Cuando se eleva la temperatura, las cadenas hidrófilas del copolímero se disuelven como resultado de la rotura de los enlaces de hidrógeno que se han formado entre el disolvente y estas cadenas. Este fenómeno favorece las interacciones hidrófobas entre los dominios de polioxipropileno y conduce a la formación de gel. Debido al proceso de deshidratación, los grupos hidroxilo se vuelven más accesibles. Una fase micelar líquida es estable a bajas temperaturas, pero se transforma en la estructura cúbica al aumentar la temperatura. A mayores temperaturas, se forma una fase de cilindros empaquetados hexagonales, como se muestra en la FIG. 1.

La gelificación térmica inversa y la baja toxicidad han sido la base de la investigación sobre el uso de PF-127 como un posible sistema de administración de fármacos en seres humanos.

En un ejemplo no limitativo de materiales DTCx en el contexto de la presente invención, el carácter hidrófilo de la composición es una característica extremadamente importante: Permite que la composición polimérica se disuelva gradualmente en la orina después de que el fármaco se haya liberado esencialmente, y la sesión terapéutica ha concluido sin dejar residuos de la composición polimérica extraños dentro de la vejiga.

Los materiales DTCx de la presente invención usan una combinación de polímeros y fármacos para obtener una liberación sostenida. Algunos de estos materiales tienen propiedades de gelificación térmica inversa (RTG), por lo que se pueden inyectar como un líquido de baja viscosidad que fluye libremente a bajas temperaturas y forman un gel tras exponerse a la temperatura corporal. Los materiales DTCx presentan excelentes propiedades reológicas, altas capacidades bioadhesivas en su estado de gel y alta eficacia terapéutica. Los materiales DTCx de la presente invención se ablandan en un entorno acuoso, tal como existe en la vejiga y eventualmente se disolverá. En caso necesario, enfriar el material dentro de la vejiga con solución salina fría por instilación intravesical licua un material DTCx y lo eliminará de la vejiga.

Los materiales que se utilizarán en la presente solicitud requieren que se cumplan una serie de condiciones de la siguiente manera:

i. Liberación sostenida de API. Los materiales se pueden adaptar para liberar los API para una duración prediseñada y de acuerdo con un perfil prediseñado.

ii. Capacidad de insertar material y revestir a través de pequeños orificios. La introducción de materiales DTCx en cavidades internas requiere buenas características de flujo de los materiales durante la inserción. Una de las formas de obtener esa capacidad es mediante el uso de materiales que actúen como "plastificantes", lo que ayuda a que el material fluya sin cambiar significativamente su viscosidad y otras características reológicas.

iii. Adhesión y solidificación a las superficies internas para duraciones esencialmente predeterminadas.

Algunos materiales DTCx usan polímeros que tienen viscosidades más bajas a bajas temperaturas y se gelifican a viscosidades altas a la temperatura corporal. La gelificación de baja viscosidad a alta viscosidad se produce a una temperatura específica y produce fuerzas mecánicas de apriete que mejoran la adherencia del material al tejido.

La temperatura de gelificación (punto de gelificación) es un parámetro importante del sistema en el diseño del sistema de inserción, propagación y adhesividad. El material líquido DTCx que entra en la vejiga debe fijarse y adherirse a la pared de la vejiga lo suficientemente rápido como para evitar que fluya por fuerzas gravitacionales hacia el punto más bajo de la vejiga antes de que se fije. En un ejemplo no limitante, la formulación específica del DTCx puede contener NaCl (sal de mesa) que puede disminuir la temperatura de gelificación y ayudar a controlar el proceso de instilación.

La determinación del punto de gelificación es importante tanto por el hecho de que el rendimiento del gel cuando se aplica en el cuerpo depende en gran medida de dicho parámetro como por el hecho de que refleja la composición precisa de la sustancia, por lo que constituye un parámetro de QC importante a medir tanto en I+D como en la configuración de producción.

La determinación del punto de gelificación para las mezclas anteriores es esencial, ya que es deseable que, en el contexto de la presente invención, el punto de gelificación no caiga drásticamente dado que cuanto más baja sea la temperatura de gelificación, más difícil será inyectar la composición a través de un catéter en la cavidad corporal.

Se debe tener cuidado con los fármacos activos que se usan: En algunos casos, tal como en mitomicina C que se fabrica y se distribuye por Kyowa Ltd., se añaden sales al fármaco (para complementar el volumen) y estas sales cambian la dependencia de la viscosidad - temperatura, de manera que el punto de gelificación del material sea significativamente menor. Para evitar el punto de gelificación inferior, la mayoría de los materiales DTCx usan compuestos de quimioterapia puros, sin sales añadidas.

La flexibilidad para permitir la adherencia a través de ciclos de ampliación/reducción o flexión de los músculos es una propiedad esencial del material divulgado en la presente invención. Por ejemplo, el volumen de la vejiga cuando se instila el material DTCx es de 100 ml y cuando se llena naturalmente con orina, puede crecer hasta 300 ml e incluso más. Los materiales DTCx de la presente invención están diseñados para soportar dichos ciclos extremos de expansión y colapso.

Se puede utilizar una gama de compuestos para formular una composición que proporcione las propiedades requeridas como se describe en esta invención. A continuación se indican ejemplos no limitantes de composiciones específicas utilizadas en la presente invención.

En realizaciones preferidas de la invención, el material comprende polímeros y copolímeros seleccionados de los siguientes: Ácidos policarboxílicos tales como ácido poliglicólico ácido poliláctico y ácido poliacrílico; poliuretanos; poliésteres tales como poli(tereftalato de etileno); poliamidas tales como nylon; poliacrilonitrilos; polifosfacenos; polilactonas tales como policaprolactona; polianhídridos, tales como anhídrido de poli[bis(p-carboxifenoxi)propano]; polietileno; cloruro de polivinilo; vinil acetato de etileno; Copolímeros de bloque de poloxámero del tipo PEGPPG-PEG; óxido de polietileno (polietilenglicol); óxido de polipropileno (polipropilenglicol); polimetilacrilato; polisacáridos como dextrina, ciclodextrinas, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, quitosano, alcohol polivinílico y acetato de polivinilo; Polilactida (PLA) y Poli(Lactida-co-Glicolida) (PLGA); microesferas poliméricas; almidón y almidones modificados; y polímeros de celulosa.

Las formulaciones de medicamentos de acuerdo con la invención pueden comprender el principio activo en forma disuelta, suspendida y/o sólida, amorfa o cristalina. El principio activo se puede emplear en diversos tamaños de partícula, por ejemplo, en forma no molida, molida o micronizada, para producir el aditivo/formulación/mezcla de acuerdo con la invención con liberación controlada de principio activo.

El aditivo/formulación/mezcla descrita anteriormente con liberación controlada de principio activo están, por ejemplo, en forma de hidrogeles que contienen principio activo. Estos sistemas controlados por difusión pueden diluirse completamente en el aditivo/formulación/mezcla de hidrogel o pueden ser multiparticulados, es decir, pueden consistir en un gran número de núcleos recubiertos tales como, por ejemplo, de API microencapsulados, cuando sea apropiado junto con excipientes y vehículos convencionales, como se define a continuación, por ejemplo, se aplican y posteriormente se recubren con un revestimiento por difusión que puede comprender plastificantes y otros excipientes. Los sistemas controlados por difusión de acuerdo con la invención pueden consistir adicionalmente en núcleos homogéneos que contienen principios activos que se producen, por ejemplo, mediante granulación, granulación del rotor, aglomeración en lecho fluido, formación de comprimidos, extrusión húmeda o extrusión en estado fundido, cuando sea apropiado con esferonización, y se revisten con un revestimiento por difusión que puede comprender plastificantes y otros excipientes. En una realización preferida de esta invención, las partículas que contienen el principio activo comprenden excipientes tales como, por ejemplo, ácidos o sustancias tampón que modifican el pH y, por lo tanto, contribuyen a reducir la dependencia de la liberación del principio activo en el pH del medio de liberación. En una realización preferida adicional de esta invención, la membrana controlada por difusión comprende excipientes que, a través de su solubilidad dependiente del pH, influyen en la permeabilidad de la membrana a diferentes valores de pH y, por lo tanto, ayudan a minimizar la dependencia del pH de la liberación del principio activo.

Los compuestos adhesivos y espesantes utilizados preferiblemente en la producción de gránulos neutros recubiertos (por ejemplo, que consisten en sacarosa, celulosa microcristalina, ácido cítrico) son policarbófilos (polímero de ácido acrílico reticulado con divinilglicol), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y polivinilpirrolidona (PVP). También es posible emplear otros polímeros naturales, sintéticos o parcialmente sintéticos, tales como, por ejemplo, metilcelulosa (MC), hidroxipropilcelulosa (HPC), otras hidroxialquilcelulosas e hidroxialquilmetilcelulosas, carboximetilcelulosas y sales de las mismas, ácidos poliacrílicos, polimetacrilatos, gelatina, almidón o derivados de almidón, así como gomas como goma guar y goma de xantano.

Los agentes de unión empleados para la producción de microcápsulas que contienen principio activo son, por ejemplo, policarbófilo, celulosa, celulosa microcristalina, derivados de celulosa tales como, por ejemplo, HMPC, HPC e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), fosfato dicálcico, lactosa, PVP y sacarosa, etilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), PVP, copolímero de acetato de vinilpirrolidona/vinilo, polietilenglicol, óxido de polietileno, polimetacrilatos, alcoholes polivinílicos (PVA), acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado (PVAc), polisacáridos (por ejemplo, ácido alginico, alginatos, galactomananos), ceras, grasas y derivados de ácidos grasos.

sustancias modificadoras del pH tales como, por ejemplo, ácidos, bases y sustancias tampón se incorporan en el núcleo que contiene el principio activo. La adición de estas sustancias permite reducir notablemente la dependencia del pH de la liberación de los API. Los ejemplos de excipientes adecuados que modifican el pH en los núcleos que contienen principio activos son: ácido adípico, ácido málico, L-arginina, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, hidrogenotartrato potásico, ácido maleico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, trometamol, ácido tartárico. Se emplean preferiblemente ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, hidrogenotartrato de potasio.

Particularmente adecuados para producir el revestimiento por difusión son las etilcelulosas y polimetacrilatos tales como, por ejemplo, Eudragit.RTM. NE, Eudragit.RTM. RS y RL. Sin embargo, otros materiales, tales como, por ejemplo, acetato de celulosa y acetato butirato de celulosa también pueden emplearse como polímeros que controlan la difusión formadores de película.

Los ejemplos de plastificantes utilizados son derivados de ácido cítrico (por ejemplo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltriethyl), derivados de ácido ftálico (por ejemplo, ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo), ácido benzoico y ésteres benzoicos, otros ésteres carboxílicos aromáticos (por ejemplo, ésteres trimelíticos), ésteres dicarboxílicos alifáticos (por ejemplo, adipatos de dialquilo, ésteres sebácicos, en particular, sebacato de dietilo, ésteres tartáricos), monoacetato de glicerol, diacetato de glicerol o triacetato de glicerol, polioles (por ejemplo, glicerol, 1,2-propanodiol, polietilenglicol de longitud de cadena variable), ácidos grasos y derivados (por ejemplo, monoestearatos de glicerol, glicéridos de ácidos grasos acetilados, aceite de ricino y otros aceites naturales, Miglyol) y alcoholes de ácidos grasos (por ejemplo, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico). La naturaleza y la cantidad del plastificante se seleccionan de manera que se logre la liberación definida anteriormente de acuerdo con la invención y la estabilidad necesaria de las formas medicinales. La proporción del plastificante es del 0 al 50 %, preferiblemente del 0 al 35 %, particularmente, preferiblemente del 0 al 25 % en base a la masa de la composición de hidrogel.

La velocidad de liberación de acuerdo con la invención está controlada por la composición de gel. Ciertos componentes pueden aumentar la permeabilidad del aditivo/formulación/mezcla incluyendo polímeros solubles en agua tales como, por ejemplo, polietilenglicoles, PVP, PVA, HPMC, HPC, hidroxietilcelulosas (HEC), MC, carboximetilcelulosas o sus sales, dextrinas, maltodextrinas, ciclodextrinas, dextranos u otras sustancias solubles tales como, por ejemplo, urea, sales (cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de amonio, etc.), azúcares (sacarosa, lactosa, glucosa, fructosa, maltosa, etc.) y alcoholes de azúcar (manitol, sorbitol, xilitol, lactitol, etc.). Basándose en la masa del hidrogel, del 0 al 50 %, preferiblemente del 0 al 35 %, particularmente, preferiblemente del 0 al 20 %, y pueden emplearse componentes de permeabilidad creciente.

Un aspecto adicional de la presente invención es un aditivo/formulación/mezcla recubierta que comprende uno o más excipientes hinchables que, al penetrar el líquido a través de la membrana, se hinchan en gran medida y, a través del hinchamiento y la expansión del volumen, hacen que el revestimiento se separe. La división del revestimiento hace posible que la sustancia medicinal se libere del aditivo/formulación/mezcla, generalmente en forma pulsátil. Los excipientes hinchables que pueden comprender estas formulaciones son, por ejemplo, polivinilpirrolidonas, crospovidonas, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilalmidón sódico reticulado, óxidos de polietileno, polimetacrilatos, hidroxipropilmetilcelulosa de baja sustitución (L-HPC). Los ejemplos de materiales de revestimiento adecuados son acetato de celulosa, etilcelulosa y polimetacrilatos.

Las formulaciones descritas controladas por difusión o pulsátiles pueden emplearse directamente y sin modificar como forma medicinal. Sin embargo, también pueden procesarse adicionalmente, cuando sea apropiado con la adición de excipientes, al aditivo/formulación/mezcla final. Con el fin de lograr un perfil de liberación deseado, también es posible combinar diferentes formulaciones revestidas en una forma medicinal, y la administración de una dosis inicial puede tener lugar, por ejemplo, en combinación con partículas de formulación de liberación rápida, por

ejemplo, sedimentos sin revestimiento, gránulos o polvo.

5 En una realización adicional del aditivo/formulación/mezcla de acuerdo con la invención con liberación controlada, se utilizan formulaciones que incluyen el principio activo en un aditivo/formulación/mezcla. Este grupo de aditivos/formulaciones/mezclas liberan el principio activo por difusión y/o erosión.

La relación en masa del principio activo con respecto a la masa total del aditivo/formulación/mezcla en estas nuevas formulaciones está en el intervalo de 1:1 a 1:1000, preferiblemente en el intervalo de 1:2 a 1:100.

10 Los aditivos/formulaciones/mezclas que pueden emplearse son sustancias solubles en agua, hinchables en agua o insolubles en agua. Las nuevas formulaciones comprenden preferiblemente uno o más polímeros hinchables en agua.

15 Se da preferencia adicionalmente a preparaciones medicinales en el contexto de esta invención que comprenden polímeros solubles en agua, polímeros formadores de hidrogel, teniendo estos polímeros una viscosidad nominal de al menos 0,015 Pa·s, preferiblemente al menos 0,05 Pa·s (medida como una solución acuosa al 2 % de concentración a 20 °C).

20 Una familia preferida de candidatos para ser utilizados como base para obtener dicho hidrogel es un grupo de copolímeros de tribloques designados como PEG-PPG-PEG (PEG = Polietilenglicol y PPG = Polipropilenglicol) y llamados Poloxámeros, que producen composiciones de gelificación térmica inversa, es decir, con la característica de que su viscosidad aumenta al aumentar la temperatura hasta un punto a partir del cual la viscosidad disminuye de nuevo. En particular, el Poloxámero 407 posee una temperatura de gelificación que está por encima de 10 °C, pero por debajo de la temperatura corporal humana, es decir, 37 °C. Esta característica puede conferir la capacidad de una composición que contiene el compuesto a inyectar o infundir en estado líquido en una cavidad interna corporal a baja temperatura y, posteriormente, a medida que la composición se calienta, se convierte en un gel, estabilizándose así sobre la pared de la cavidad interna humana.

30 Esta característica ha permitido que el PF-127 se use como vehículo para la mayoría de las vías de administración, incluida las vías oral, tópica, intranasal, vaginal, rectal, ocular y parenteral. En los últimos años, PF-127 ha atraído un interés particular en el diseño de sistemas de administración dérmica y transdérmica, con el fin de promover, mejorar o retardar la permeación del fármaco a través de la piel, teniendo en cuenta que para los sistemas de administración tópica, se desea la acumulación en la piel con una permeación mínima, mientras que para la administración sistémica, se prefiere el comportamiento opuesto. El Poloxámero 407 (PF-127) es un tensioactivo no iónico compuesto por copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno a una concentración que varía del 20-30 %. A bajas concentraciones (10⁻⁴-10⁻⁵ %) forman micelas monomoleculares, pero concentraciones más altas dan como resultado agregados multimoleculares que consisten en un núcleo central hidrófobo con sus cadenas de polioxietileno hidrófilas orientadas al medio externo. La micelación se produce en soluciones diluidas de copolímeros de bloque en disolventes seleccionados por encima de la concentración micelar crítica, a una temperatura dada. A concentraciones más altas, por encima de una concentración crítica de gel, las micelas pueden ordenarse en una red cristalina.

45 Las soluciones acuosas de poloxámeros son estables en presencia de ácidos, álcalis e iones metálicos. Los poloxámeros usados comúnmente incluyen los tipos 88 (grado F-68), 237 (grado F-87), 338 (grado F-108) y 407 (grado F-127), que son libremente solubles en agua. La designación "F" se refiere a la forma de copos del producto. PF-127 tiene una buena capacidad de solubilización, baja toxicidad y, por lo tanto, se considera un buen medio para los sistemas de administración de fármacos. PF-127 es un copolímero tribloque de polioxietileno-polioxipropileno disponible comercialmente de fórmula general E101 P56 E101, con una masa molar promedio de 13.000. Contiene aproximadamente el 70 % de óxido de etileno, lo que explica su hidrofiliidad. Es una de las series de copolímeros de bloque de poloxámero ABA. Como se dice anteriormente, las soluciones acuosas de PF-127 del 20 al 30 % p/p tienen la característica interesante de la gelificación térmica inversa, es decir, son líquidas a temperaturas refrigeradas (4-5 °C), pero se gelifican tras calentarlas a temperatura ambiente. La gelificación es reversible al enfriarse. Este fenómeno, por lo tanto, sugiere que cuando se vierte sobre la piel o se inyecta en una cavidad corporal, la preparación de gel formará una barrera artificial sólida y un depósito de liberación sostenida. Además, se ha informado que PF-127 es el menos tóxico de los copolímeros disponibles comercialmente.

60 Los polímeros solubles en agua o hinchables en agua formadores de matriz empleados preferiblemente son hidroxipropilmetilcelulosas (HPMC), hidroxietilmetilcelulosas, hidroxipropilcelulosas (HPC), hidroxietilcelulosas metilcelulosas (MC), etilcelulosas, otras alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, e hidroxialquilmetilcelulosas, carboximetilcelulosas sódicas (NaCMC), alginatos, galactomananos, tales como, por ejemplo, guar y harina de algarrobo, xantanos, óxidos de polietileno, ácidos poliacrílicos, ácidos polimetacrílicos, derivados de ácidos polimetacrílicos, alcoholes polivinílicos (PVA), acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado (PVAc), polivinilpirrolidona (PVP), agar, pectina, goma arábiga, tragacanto, gelatina, almidón o derivados del almidón y mezclas de estas sustancias.

65

A este respecto, el aditivo/formulación/mezcla de acuerdo con la invención debe comprender preferiblemente al menos el 0,1-2,0 % de un tipo de hidroxipropilmetilcelulosa cuya viscosidad nominal (medida como solución acuosa al 2 % de concentración a 20 °C) es de al menos 0,015 Pa·s, preferiblemente al menos 0,05 Pa·s. Los tipos de HPMC utilizados preferiblemente tienen un grado de sustitución de grupos metoxi del 16,5-30 %, particularmente preferiblemente del 19-30 %, y un grado de sustitución de grupos hidroxipropoxi del 4-32 %, particularmente preferiblemente del 4-12 %.

En una realización particularmente preferida de esta invención, las sustancias que controlan el pH en el aditivo/formulación/mezcla se incorporan en el aditivo/formulación/mezcla. La adición de dichos excipientes modificadores del pH y/o la adición de sustancias que se disuelven o se disuelven fuera del aditivo/formulación/mezcla a medida que aumenta el pH, y por lo tanto, aumentan la porosidad o permeabilidad del aditivo/formulación/mezcla y/o promueven la erosión del aditivo/formulación/mezcla, hace posible lograr una liberación virtualmente independiente del pH para estas realizaciones preferidas de la presente invención.

Los ejemplos de excipientes adecuados que se pueden añadir al aditivo/formulación/mezcla de acuerdo con la invención para lograr una liberación que sea lo más independiente posible del pH son las siguientes sustancias: ácido adípico, ácido málico, L-arginina, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido succínico, ftalatos de celulosa, en particular, acetato ftalato de celulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinatos de celulosa, en particular, acetato succinato de celulosa y HPMCAS, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, hidrogenotartarato potásico, ácido maleico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, polimetacrilatos (por ejemplo, tipos de Eudragit.RTM.), ácido toluenosulfónico, trometamol, ácido tartárico. Preferiblemente, se emplean ácido cítrico ácido succínico, ácido tartárico, HPMCAS, y polimetacrilatos (por ejemplo, Eudragit.RTM. L). Si estos excipientes están presentes en el aditivo/formulación/mezcla de acuerdo con la invención, típicamente se añaden en una proporción del 10 al 50 % basándose en la masa total del aditivo/formulación/mezcla.

Los ejemplos de excipientes plastificantes en la formulación de hidrogel son propilenglicol, glicerol, trietilenglicol, butanodiolos, pentanoles, tales como pentaeritritol, hexanoles, alcoholes de cadena larga, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, polietilen/propilenglicoles, siliconas, derivados de ácido ftálico (por ejemplo, ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo), ácido benzoico y ésteres benzoicos, otros ésteres carboxílicos aromáticos (por ejemplo, ésteres trimelíticos), derivados de ácido cítrico (por ejemplo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltriethyl), ésteres dicarboxílicos alifáticos (por ejemplo, adipatos de dialquilo, ésteres sebácicos, en particular, sebacato de dietilo, ésteres tartáricos), monoacetato de glicerol, diacetato de glicerol o triacetato de glicerol, ácidos grasos y derivados (por ejemplo, monoestearatos de glicerol, glicéridos de ácidos grasos acetilados, aceite de ricino y otros aceites naturales, Miglyol), alcoholes de ácido graso (por ejemplo, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico), azúcares, alcoholes de azúcar y derivados de azúcar (por ejemplo, eritritol, isomalt, lactitol, manitol, maltitol, maltodextrina, xilitol). La concentración de plastificantes es normalmente del 0 al 30 %, preferiblemente del 0 al 20 % basándose en la masa total del gel.

Los ejemplos de polímeros hinchables en agua adecuados que pueden incorporarse en el hidrogel son óxidos de polietileno de alto peso molecular, goma de xantano, copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, polivinilpirrolidonas, crospovidonas, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilalmidón sódico reticulado, hidroxipropilmetilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), poli(metacrilato de hidroxialquilo), alginatos y galactomananos y mezclas de los mismos.

La presente invención se refiere además a la combinación de formulaciones con diferentes propiedades de liberación, por ejemplo, liberación rápida y liberación lenta, en una forma medicinal.

La presente invención también incluye el uso del nuevo aditivo/formulación/mezcla farmacéutica para producir fármacos que están destinados al tratamiento y/o prevención de trastornos en seres humanos.

Los ejemplos no limitativos que se presentan a continuación ilustran la versatilidad que se proporciona por las diversas composiciones, lo que permite que su ingeniería genere diferentes perfiles de liberación, características de flujo, temperaturas de instilación, espesor de la capa de revestimiento y características adicionales según lo requiera el tratamiento específico a aplicar sobre una cavidad interna.

Los materiales DTCx se insertan en la vejiga esencialmente vacía utilizando un catéter. El material se inserta a baja temperatura en el intervalo de 10°C a 100°C, donde la viscosidad del material es lo suficientemente baja como para poder fluir libremente hacia la vejiga. A medida que el material líquido fluye hacia la vejiga, la temperatura del cuerpo la calienta de forma natural y, finalmente, alcanza esa temperatura. Cuando la temperatura del material alcanza la temperatura de gelificación, pasa de la fase líquida a la fase de gel viscoso. El método de la presente invención está diseñado para garantizar que el material cubra esencialmente la mayor parte de la superficie de la vejiga y que se adhiera al tejido de la vejiga en el punto de contacto.

En una realización preferida, se usa un catéter urinario, de tal forma que incorpora un balón grande con un volumen de 70 cc a 140 cc. El material frío y líquido se inserta en la vejiga después de que la vejiga se vacía esencialmente

para minimizar la cantidad de orina en el flujo de DTCx. El balón se infla para abrir la vejiga esencialmente colapsada en una forma esencialmente simétrica que no sea menos de un cuarto del volumen de la vejiga cuando se llena con orina y alcanza el volumen que puede causar la necesidad de evacuar (micción).

5 En una realización preferida, el sistema de catéter incluye medios para medir la presión momentánea que el balón está aplicando en la pared de la vejiga como una indicación para que el médico determine el nivel de inflado del balón. Como ejemplo no limitado, dichos medios pueden medir la presión del líquido dentro del balón conectando el tubo de suministro al balón a una columna transparente y leyendo el cambio en las alturas del líquido en esa columna como indicación del cambio en la presión en la pared de la vejiga inducida por el inflado del balón.

10 En una realización preferida, se proporcionan medios para hacer que el flujo salga del catéter por un orificio situado lateralmente cerca del centro del balón.

15 En una realización preferida, se proporcionan medios para hacer que el flujo de salida del catéter salga de los varios orificios establecidos alrededor del centro lateral del balón. El número de estos orificios de salida puede estar entre 2 y 4 orificios. Se proporcionan medios para garantizar que el catéter pueda insertarse en la uretra urinaria en una posición conocida, de modo que se conozca la posición de cada punto de salida. El material DTCx se inyecta a través del catéter en una cantidad de dosis que corresponde al número de orificios de salida para controlar la distribución general del material alrededor del balón.

20 En una realización preferida, cada orificio de salida tiene un tubo separado que conduce a éste y cada dosis se inyecta en un tubo separado, de manera que el material gelificado dentro de ese tubo no altere el flujo de la siguiente dosis.

25 En una realización preferida, la posición del paciente se cambia para cada dosis de manera que cada dosis se inyecte por separado entre el balón inflado y hacia abajo hacia la pared de la vejiga, para utilizar la gravitación para ayudar al flujo de material.

30 En una realización preferida, se proporcionan medios para aplicar presión sobre el material durante su calentamiento y gelificación para ayudar a mejorar su fijación y adhesión al tejido mucoso de la pared de la vejiga. En una realización preferida, la presión se aplica por el balón grande que está lleno de líquido tal como agua o solución salina. En otro, el balón puede llenarse con un líquido más pesado, tal como agua salada saturada (26 %, con una densidad típica de 1,2 g/ml), o una solución saturada de glucosa en agua.

35 En otra realización preferida, el balón contiene material magnético incorporado en su diseño; en otro ejemplo no limitativo, el balón del catéter puede contener una varilla de metal. En aún otro ejemplo no limitativo, el balón puede inflarse con un líquido ferromagnético tal como ferrofluidos, hechos de magnetita finamente dividida (una forma de óxido de hierro que es ferromagnético), un vehículo oleoso y un tensioactivo como la composición producida por FerroTec, Inc - véase <http://www.ferrotec.com/products/ferrofluid/>. En este ejemplo, la presión se aplica por un imán externo que se tensa hasta el imán dentro del balón. El imán externo puede ser un imán estacionario y el paciente puede colocarse contra él correspondiente al orificio de salida por el que se inyectará. En otra disposición, el imán se puede girar alrededor del paciente. En otra realización, el procedimiento puede administrarse dentro de un sistema tal como una unidad de MRI que permite rotar el campo magnético electrónicamente.

45 En una realización preferida, la instilación de dosis puede repetirse con un conjunto de materiales similar o diferente para lograr una segunda capa de revestimiento con propiedades adicionales, tal como una capa de bloqueo que reducirá la difusión del material en la vejiga y disminuirá la degradación natural del material en la orina de la vejiga. En un ejemplo no limitativo, los materiales similares pueden ser el ingrediente polimérico del material DTC, tal como una mezcla de uno o más de PEG-400, PEG-800 o Poloxámero con agua destilada. En un ejemplo no limitativo, esta mezcla puede ser menos viscosa que el material de DTC utilizado para la primera capa, por lo que tiene una velocidad de difusión más lenta y proporciona una barrera contra la liberación de fármaco en el volumen de la vejiga.

50 Después de la instilación, el revestimiento liberará principios activos con efecto médico en la enfermedad de la vejiga, tal como fármacos que combaten el cáncer que afectan a los tumores de cáncer de vejiga. Paralelamente, el revestimiento se diluirá de forma natural y gradual en la orina de la vejiga y se expulsará durante la micción.

55 En caso de que sea necesario acelerar el proceso de dilución gradual mediante acciones externas, en una realización preferida, el revestimiento puede eliminarse rápidamente enfriando el revestimiento por debajo de su temperatura de gelificación, reduciendo así significativamente su viscosidad y acelerando su dilución en la orina de la vejiga. En un ejemplo no limitado, el enfriamiento puede verse afectado por el lavado de la vejiga con un flujo de líquido frío tal como agua o una solución salina a través de un catéter regular hacia la vejiga. El agua y la solución salina también ayudarán a fundir geles de DTCx a base de agua. En otra realización preferida, el flujo de líquido frío se puede aplicar a través de un catéter especial, que permitirá un chorro de líquido delgado o concentrado que ejercerá presión sobre una pequeña parte del revestimiento. En una realización preferida, la dirección de este chorro puede cambiarse de manera que pueda activarse en varias áreas del revestimiento de la vejiga de forma secuencial.

65

En otra realización preferida, la aceleración de la eliminación del revestimiento se puede lograr aplicando un agente químico tal como un disolvente que puede ayudar en la disolución del revestimiento. El agente químico se puede elegir de acuerdo con la formulación del DTCx. Como un ejemplo no limitativo, se pueden usar alcohol etílico o isopropílico y DMSO (dimetil sulfóxido) para disolver los revestimientos que incluyen materiales lipófilos.

5 La versatilidad de la composición polimérica y la capacidad para controlar sus propiedades fisicoquímicas pueden permitir la incorporación y optimización de la dosificación de liberación sostenida de principios activos adicionales que pueden desearse en un tratamiento de quimioterapia, incluida la reducción del dolor, evitar la inflamación y otros efectos no deseados. Por lo tanto, además de los principios activos que sirven como agentes de quimioterapia, otros
10 fármacos pueden incorporarse en la composición del gel, entre ellos, los fármacos anestésicos (por ejemplo, lidocaína), coagulantes (por ejemplo, Proconvertina) anticoagulantes (como la heparina), fármacos antiinflamatorios (esteroideos y no esteroideos) y otros, de acuerdo con los requisitos médicos para pacientes que padecen SBC que utilizan el efecto de la liberación gradual de los diversos componentes activos para un tratamiento óptimo.

15 De acuerdo con otra realización de la presente invención, otros fármacos pueden incorporarse en la composición del gel. Dichos fármacos pueden administrarse por vía tópica y pueden pertenecer al menos a una de las siguientes familias: Fármacos antineoplásicos; Agentes quimioterapéuticos; Agentes antiinfecciosos (fármacos antimicrobianos, Agentes antiparasitarios, antivíricos); Fármacos que actúan en la sangre y los órganos formadores de sangre (antihemorrágicos, agentes antitrombóticos, fármacos antianémicos); Fármacos dermatológicos (antifúngicos, antisépticos); Fármacos del sistema genitourinario; Sistema gastrointestinal (antiobesidad, trastornos relacionados con el ácido); Fármacos del metabolismo; Producto antiinflamatorio; Fármacos que actúan en el sistema musculoesquelético; Fármacos neurológicos; Fármacos respiratorios; Fármacos cardiovasculares; Fármacos otológicos; Fármacos antiinfecciosos; Fármacos corticosteroides; Fármacos analgésicos y anestésicos; Fármacos antiparasitarios o cualquier combinación de los mismos.

25 De acuerdo con otra realización de la presente invención, otros fármacos pueden incorporarse en la composición del gel. Dichos fármacos pueden seleccionarse de un grupo que consiste en, Antibacterianos/Antibióticos, Antiinflamatorios/Corticosteroides, Antineoplásicos/Citotóxicos, Factores de crecimiento tales como VEGF (Factor de crecimiento endotelial vascular) y Factores inhibidores tales como LIF (citocina de la clase de interleucina 6).

30 De acuerdo con otra realización de la presente invención, al menos uno de los siguientes se utiliza en el aditivo/formulación/mezcla: Poli (óxido de propileno) - PPO, Poli (lactida-co-ácido glicólico) -PLGA, Poli (N-isopropilacrilamida) - PNIPAM, Poli (fumerato de propileno) - PPF, Poli (uretano) - PU, Poli (organofosfaceno) - POP, Poloxámeros del tipo PEO-PPO-PEO (Poli (óxido de etileno), Poli (óxido de propileno), Poli (óxido de etileno)) tal como el poloxámero 68, 88, 98, 108, 124, 127,188, 237, 338 y 407, Ácido esteárico, Poli (ácido acrílico), Estearato de glicerilo, Alcohol cetearílico, Estearoil lactilato de sodio, Hidroxi-Lenolina, o cualquier combinación de los mismos.

40 De acuerdo con otra realización de la presente invención, la composición de hidrogel/polímero puede incluir principios farmacéuticos activos (API) que se espera que produzcan un mejor rendimiento terapéutico a niveles de riesgo más bajos. Específicamente, el fármaco anticanceroso mitomicina C (MMC) se ha utilizado experimentalmente en entornos *in vitro* y se ha aplicado en la pared interna de la vejiga de las muestras de animales. El API se libera de manera controlada y el tiempo de residencia dentro de la vejiga es del orden de hasta 24 horas en lugar de las 1-2 horas acostumbradas (hasta la micción).

45 De acuerdo con otra realización de la presente invención, el aditivo/formulación/mezcla como se proporciona anteriormente, se puede usar como pegamento biológico para pegar al menos dos tejidos juntos. Ajustando la viscosidad del aditivo/formulación/mezcla, se puede proporcionar dicho pegamento biológico.

50 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que el peso del balón lleno de un líquido más denso que el agua se usa para la aplicación del gel (utilizando su gravedad).

Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicha etapa de aplicar fuerza a dicho material comprende además una etapa de llenado de dicho balón de catéter con agua y posicionar al paciente para utilizar las fuerzas gravitacionales directamente hacia el tejido objetivo durante la solidificación del material y causar una adhesión óptima a ese tejido objetivo.

60 Un objeto adicional de esta invención es divulgar un método de este tipo como se define en cualquiera de los anteriores, en el que dicha etapa de aplicar fuerza gravitacional a dicho material comprende además una etapa de cambiar la posición del paciente antes de aplicar dosis parciales de material para permitir un revestimiento sustancialmente completo de toda la superficie de la cavidad interna objetivo. De acuerdo con otra realización, el material se usa no solo para cubrir cavidades internas, sino para revestir órganos seleccionados de vejiga urinaria, boca, seno nasal y paranasal, vesícula biliar, esófago, recto, pulmones, vagina, útero, estómago, pelvis renal, pleura, abdomen, peritoneo, pelvis, hígado, riñón, corazón, intestino, cerebro, columna vertebral, o cualquier combinación de los mismos.

65

EJEMPLO 1

Una realización del material divulgado en la presente invención (DTC-1) que incorpora el agente terapéutico activo mitomicina C (MMC) se preparó de la siguiente manera. El material comprendía el copolímero de bloque de óxido de etileno/óxido de propileno Pluronic F-127 (27,0 %); Polietilenglicol, PM promedio = 400 (PEG-400) (1,1 %); Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (0,2 %); MMC (0,1 %); con el remanente (71,6 %) de agua doblemente destilada. DTC-1 tiene una temperatura de instilación de 30 °C; una duración de liberación sostenida de 12 horas; y un tiempo de degradación (hasta que se expulsa totalmente del cuerpo) de <24 horas.

10 EJEMPLO 2

Una segunda realización del material divulgado en la presente invención (DTC-1) que incorpora el agente terapéutico activo mitomicina C (MMC) se preparó de la siguiente manera. El material comprendía Pluronic F-127 (27,0 %); PEG-400 (1,1 %); HPMC (0,2 %); MMC (0,2 %); con el remanente (71,5 %) de agua doblemente destilada. DTC-2 tiene una temperatura de instilación de 50 °C; una duración de liberación sostenida de 16 horas; y un tiempo de degradación (hasta que se expulsa totalmente del cuerpo) de <24 horas.

EJEMPLO 3

20 Una tercera realización del material divulgado en la presente invención (DTC-3) que incorpora el agente terapéutico activo valrubicina se preparó como se indica a continuación. El material comprendía Pluronic F-127 (27,0 %); PEG-400 (1,1 %); HPMC (0,3 %); Valrubicina (0,1 %); con el remanente (71,6 %) de agua doblemente destilada. DTC-3 tiene una temperatura de instilación de 50 °C; una duración de liberación sostenida de 18 horas; y un tiempo de degradación (hasta que se expulsa totalmente del cuerpo) de 18 horas.

25 El aumento en la cantidad de HPMC reduce la velocidad de liberación de la composición del vehículo. El parámetro de liberación dominante será la dilución de la composición en el medio en orina. El agente terapéutico se libera gradualmente durante el tiempo hasta que la composición es totalmente expulsada del cuerpo.

30 EJEMPLO 4

Una cuarta realización del material divulgado en la presente invención (DTC-4), diseñada para tener velocidades de liberación y expulsión más rápidas y que incorpora el agente terapéutico activo MMC, se preparó de la siguiente manera. El material comprendía Pluronic F-127 (27,0 %); PEG-400 (1,8 %); HPMC (0,2 %); MMC (0,1 %); con el remanente (70,9 %) de agua doblemente destilada. DTC-4 tiene una temperatura de instilación de 30 °C; una duración de liberación sostenida de 10 horas; y un tiempo de degradación (hasta que se expulsa totalmente del cuerpo) de <16 horas.

40 La disminución en la cantidad de PEG-400 aumenta la velocidad de liberación de la composición del vehículo y la dilución de la composición en el medio en orina. En este caso, el fármaco se libera más rápidamente y la composición se expulsa totalmente del cuerpo dentro de las 16 horas.

EJEMPLO 5

45 Una quinta realización del material divulgado en la presente invención (DTC-5) que incorpora lidocaína se preparó como se indica a continuación. El material comprendía Pluronic F-127 (27,0 %); PEG-400 (1,8 %); HPMC (0,2 %); Lidocaína 25 mg/10 ml de composición (0,25 %); con el remanente (70,75 %) de agua doblemente destilada. DTC-5 tiene una temperatura de instilación de 60 °C; una duración de liberación sostenida de 24 horas; y un tiempo de degradación (hasta que se expulsa totalmente del cuerpo) de 24 horas.

50 EJEMPLO 6

Una sexta realización del material divulgado en la presente invención (DTC-6) que incorpora el agente terapéutico MMC se preparó como se indica a continuación. El material comprendía Pluronic F-127 (27,0 %); PEG-400 (1,1 %); HPMC (0,2 %); MMC (0,25 %); con el remanente (71,35 %) de agua doblemente destilada. DTC-6 tiene una temperatura de instilación de 30 °C; una duración de liberación sostenida de 18 horas; y un tiempo de degradación (hasta que se expulsa totalmente del cuerpo) de 24 horas.

EJEMPLO 7

60 Una séptima realización del material divulgado en la presente invención (DTC-7) que incorpora el agente terapéutico HCl de gemcitabina se preparó como se indica a continuación. El material comprendía Pluronic F-127 (25,0 %); HPMC (0,2 %); Gemcitabina HCl 25 mg/10 ml de composición (0,25 %); con el remanente (74, %) de agua doblemente destilada. DTC-7 tiene una temperatura de instilación de 20 °C; una duración de liberación sostenida de 12 horas; y un tiempo de degradación (hasta que se expulsa totalmente del cuerpo) de <18 horas.

65

Debe aclararse que las composiciones anteriores se refieren al uso de fármacos químicamente puros. Comercialmente, algunos de los fármacos se proporcionan como mezclas del principio activo y otros compuestos no activos. Por ejemplo, MMC se proporciona comercialmente en ampollas que contienen 0,1 mg de MMC y 240 mg de cloruro de sodio, que proporcionan una solución isotónica cuando se disuelven en 10 ml de agua doblemente
 5 destilada. La presencia de sales como cloruro de sodio en el material final puede tener un efecto considerable en las propiedades fisicoquímicas de la composición, entre ellas y no se limita a la viscosidad y la temperatura de gelificación, que son fundamentales en el método de aplicación. Estos materiales de carga deben considerarse al formular las diferentes composiciones, que deben adaptarse a la formulación real del principio activo y sus excipientes.

10 EJEMPLO 8

Se realizó un estudio in vitro para evaluar la eficacia de los materiales DTCx como agentes citotóxicos en la vejiga urinaria. Una línea celular de carcinoma se trató con MMC incorporada en el material divulgado en la presente
 15 invención, y los resultados del tratamiento se compararon con el tratamiento con MMC disuelta en solución salina. La viabilidad se evaluó mediante un ensayo MTT que prueba la función mitocondrial.

Las líneas celulares de cáncer de vejiga humana se cultivaron en medio RPMI 1640, complementado con FBS, 100 U/ml de penicilina y 100 mg/ml de estreptomina. El Día 1, las células se sembraron en placas de 24 pocillos a una
 20 concentración de MMC de 1×10^4 (cuatro réplicas para cada concentración, 1 placa para cada tiempo de análisis). Después, las células se expusieron durante 24 horas a DTC-2; en experimentos separados, se utilizaron muestras de DTC-2 que contenían 0,05, 0,1, 0,5 o 1 $\mu\text{g/ml}$ de MMC (Kyowa, Hakkō Kogyo Co. Ltd.). Después de 2 horas de incubación, el medio se reemplazó con medio fresco para todas las placas.

25 Las placas se ensayaron extrayendo el medio y añadiendo medio fresco que contenía el reactivo de MTT. Todas las demás placas se devolvieron a la incubadora para la incubación durante 24, 72, 120 y 144 h. Los ensayos de MTT se utilizaron para evaluar la toxicidad en todos los puntos de tiempo. La proporción de células vivas se calculó por comparación con el vehículo de control.

30 Se usó un lector de microplacas (EL 312e: Bio-Tek Instruments, Winooski VT) para evaluar la presencia de LDH como un desarrollo de color medido por espectroscopia de absorbancia a 450 nm. La densidad óptica de fondo (DO) se restó de las lecturas de DO de todas las muestras. La viabilidad celular se calculó dividiendo los valores de absorbancia media de DO de los pocillos tratados por la absorbancia media de DO de los pocillos de control. Todas las muestras se ensayaron por triplicado.

35 Ahora se hace referencia a la FIG. 2, que muestra gráficos de la viabilidad celular en función del tiempo para diversos experimentos. Estos resultados demuestran claramente la citotoxicidad de MMC cuando se utilizan diferentes concentraciones de MMC en solución salina y en TC-2, respectivamente.

40 Estos estudios demuestran claramente que se puede observar un efecto drástico en el caso de 0,1 $\mu\text{g/ml}$ (véase la FIG. 2A) donde la diferencia entre el efecto del hidrogel DTC-2 y el de la solución salina de MMC es la más pronunciada. Para la solución salina de MMC, prácticamente no hay muerte celular, mientras que con DTC-2 el efecto de muerte celular alcanza el 60 %.

45 Se demostró una relación directa entre el tiempo de exposición a MMC y la citotoxicidad. Como se ve en los gráficos, en casi todos los casos, la tendencia general es que la citotoxicidad aumenta a medida que aumenta el tiempo de exposición.

50 También se demostró una relación directa entre la concentración de MMC y la citotoxicidad. La comparación de los gráficos obtenidos para diferentes concentraciones muestra un mayor efecto de citotoxicidad con el aumento de la concentración.

Por lo tanto, concentraciones más altas de MMC y un tiempo de exposición más largo contribuyen significativamente a una mayor citotoxicidad de MMC. Cuando el tiempo de exposición aumentó de 2 horas a 24 horas, se logró un
 55 nivel de muerte celular con menos de un tercio de la dosis de MMC utilizada durante dos horas de exposición.

Las concentraciones de MMC en instilaciones intravesicales se han evaluado en muchos estudios diferentes. La concentración de tratamiento actual es la más alta que puede tolerar el paciente. Estos resultados demuestran que se puede obtener una mejora adicional en la eficacia de MMC al aumentar el tiempo de exposición a MMC incluso a
 60 concentraciones de MMC más bajas.

EJEMPLO 9

Los inventores de la presente invención realizaron un ensayo preclínico con ratones hembras enfermas que probaron el material DTCx (polímero TC-1 y quimioterapia Gemzar) en un modelo de enfermedad de MBT-2. Estos tumores son extremadamente agresivos y resistentes a la quimioterapia, por lo tanto, difieren en cierta medida del
 65

cáncer de vejiga superficial humano. En este estudio, el tratamiento se aplicó durante 14, 10 y 3 días después de la implantación de la célula. Cada grupo se dividió en un brazo de material DTCx y un brazo de instilación estándar formado por Gemzar en solución salina, que sirvió como grupo de control. Los resultados mostraron que el procedimiento era seguro (de hecho, con baja mortalidad) y eficiente, es decir, se obtuvieron menores pesos constantes de vejiga cancerosa en el brazo DTCx en comparación con el brazo de control.

Se realizaron estudios de seguridad y eficacia de animales grandes en cerdas hembra. Los resultados demostraron un excelente control y ningún evento adverso relacionado con el catéter o el método.

La seguridad del material y el procedimiento de la presente invención comparando el resultado de una semana de seguimiento de los animales después de la instilación de DTC-2 con la instilación de MMC estándar - búsqueda de eventos adversos a corto y mediano plazo (retención urinaria, obstrucción uretral, toxicidad, tanto local como sistémica).

La comparación de las concentraciones de MMC en el tejido de la vejiga a las 12 horas después de la instilación frente a la instilación estándar de 2 horas ha demostrado una concentración de MMC significativamente mayor en el tejido de la vejiga para el procedimiento de la presente invención, lo que demuestra la eficacia mejorada del material, y el método divulgado en la presente invención se refiere a métodos conocidos en la técnica para aplicar MMC a tejido de vejiga.

EJEMPLO 10

Los estudios realizados por los inventores demuestran que se puede obtener una liberación controlada del fármaco que prolonga considerablemente el contacto real entre la pared de la vejiga y el fármaco. Este efecto de liberación lenta, que puede durar entre 16 y 24 horas, aumenta drásticamente dicho tiempo de contacto y, por lo tanto, el efecto terapéutico continuo del fármaco sobre el tejido canceroso. Se espera que este efecto, en conjunto con la creación de un revestimiento eficaz y estable sobre la pared de la vejiga, produzca un efecto terapéutico superior en el tratamiento del cáncer de vejiga.

Los estudios *in vitro* realizados por los inventores mostraron una liberación gradual del fármaco incluido en la composición polimérica en condiciones similares a las de una vejiga humana (37 °C, medio en orina). El fármaco se liberó gradualmente a lo largo de las pruebas en el transcurso de 12-24 horas.

Otros estudios *in vitro* realizados por los inventores muestran una liberación gradual del fármaco incluido en la composición polimérica en condiciones similares a las de una vejiga humana (37 °C, medio en orina) cuando en lugar de exponer continuamente la composición polimérica a una porción de orina, dicha orina se cambia cada dos horas y las porciones frescas reemplazan a las más antiguas durante 24 horas. Se encontró de nuevo que el fármaco se liberó gradualmente a lo largo de las pruebas durante 16-24 horas.

EJEMPLO 11

Se realizaron estudios sobre la adherencia del material de la presente invención al tejido de la mucosa. Se obtuvieron resultados notables inesperados.

La adherencia se midió mediante el método de la "bola rodante" de acuerdo con los métodos estándar ASTM D-3121-94 y PTSC-6. En estos experimentos, la adherencia del material divulgado en la presente invención se comparó con la adherencia de las composiciones divulgadas en la patente de EE.UU. N.º 6.207.180; Pat. de EE.UU. N.º 6.894.071; y la Sol. de Pat. de EE.UU. US2006/0127210. Los resultados indican que el material es potencialmente adecuado para su uso como vehículo farmacológico para el tratamiento del cáncer de vejiga. Los resultados se resumen en la Tabla 1 y muestran una diferencia de al menos 20 veces en el poder adhesivo.

Tabla 1: Comparación de la pegajosidad de la "bola rodante"

Composición	Resultado de la Prueba 1 (cm)	Resultado de la Prueba 2 (cm)
Pat. de EE.UU. No. 6,207,180	32	20
Pat. de EE.UU. No. 6,894,017	>45	>28
Sol. de Pat. de EE.UU. 2006/0127420	>45	>28
presente invención	1,0	1,6

EJEMPLO 12

Se realizó un segundo estudio comparativo en el que se comparó la adherencia del material de la presente invención al material biológico con la de las tres composiciones citadas en el ejemplo anterior. Las pruebas se realizaron de acuerdo con la norma ASTM D-2256-03, que determina la adherencia al medir la resistencia al desprendimiento. Las propiedades adhesivas se evaluaron aplicando cantidades iguales de las cuatro composiciones a los tejidos biológicos. Se sometieron diferentes tipos de cargas a las muestras, para imitar las condiciones que tienen lugar durante las aplicaciones *in vivo*. Para estandarizar los resultados de la prueba, con respecto a la multiplicidad de

aplicaciones y de tejidos tratados, se utilizó tejido de vejiga de cerdo como el único sustrato. Los resultados se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: "Resistencia al desprendimiento" Adherencia

Composición	Adherencia (N/cm ²)
Pat. de EE.UU. No. 6,207,180	0,068
Pat. de EE.UU. N.º 6.894.017	0,047
Sol. de Pat. de EE.UU. 2006/0127420	0,090
presente invención	1,77

5 Estos resultados demuestran que el material de la presente invención es al menos 20 veces más adhesivo al tejido biológico que los materiales conocidos en la técnica anterior.

EJEMPLO 13

10 Se realizó un segundo conjunto de pruebas *in vitro* de las propiedades bioadhesivas del material divulgado en el presente documento. Estas pruebas se realizaron en una vejiga de cerdo hembra fresca utilizando un analizador de textura TAXT2 de acuerdo con el siguiente protocolo.

15 Se colocó una muestra de tejido en una cinta de espuma montada sobre el soporte cilíndrico del instrumento (2 cm de diámetro y 4 cm de longitud) y se aseguró con una cuerda. Después, todo el soporte se colocó en la parte superior del sistema de medición y se mantuvo en su lugar con una pinza. Un peso dado de hidrogel (por ejemplo, 0,5 g) se vertió uniformemente sobre otro soporte de dimensiones similares. Después, el soporte se colocó en la sonda inferior del instrumento. Los dos soportes se alinearon para garantizar que el gel entre en contacto directo con la superficie del tejido porcino cuando se baja el soporte superior. Las mediciones se realizaron a 25 °C.

25 Antes de la medición, se extendieron uniformemente 100 µl de fluido de orina simulado sobre la superficie del tejido. Después, el soporte superior se bajó a una velocidad de 0,5 mm/s para entrar en contacto con el gel a una fuerza de 1 N durante un tiempo de contacto de 10 s. Después, se retiró a una velocidad de 1,0 mm/s hasta una distancia de 10 mm. Se eligió una tasa de adquisición de 200 puntos/s para el análisis. La recopilación de datos y el cálculo se pueden realizar utilizando el paquete de software XTRA Dimension del instrumento. El trabajo de adhesión y la fuerza máxima de desprendimiento se utilizaron para evaluar la resistencia bioadhesiva de las películas. El trabajo de adhesión se calcula a partir del área bajo la curva de fuerza-distancia, y la fuerza de desprendimiento máxima se toma como la fuerza máxima necesaria para desprender la película del tejido. Todas las mediciones se realizaron por triplicado. Los resultados se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Resistencia bioadhesiva *in vitro*

Formulación	Pluronic F127	HPMC	PEG 400	Agua doblemente destilada	Trabajo de adhesión (mJ)	Fuerza de desprendimiento máxima (N)
A	25,0 %	0,1 %	0,5 %	resto	0,51	3,34
B	27,0 %	0,1 %	1,0 %	"	0,73	4,43
C	27,0 %	0,2 %	1,0 %	"	1,13	6,35

35 Se observó un aumento marcado en la resistencia a la bioadhesión con un aumento en el contenido de HPMC.

EJEMPLO 14

40 Se realizaron mediciones de puntos de gelificación para varias realizaciones del material descrito en el presente documento. El procedimiento general para las mediciones fue el siguiente. En primer lugar, se vertieron 50 ml del material en un recipiente de vidrio de 100 ml. Después, se colocó un imán recubierto con TEFLON de 2-2,5 cm de longitud en el recipiente. Luego se insertó un termopar en el volumen de hidrogel. El recipiente se colocó en un baño de hielo sobre una placa con agitador magnético. Después de que la temperatura del hidrogel bajara a 5 °C, el baño de hielo se retiró del agitador magnético y el recipiente de vidrio que contenía el hidrogel se colocó directamente sobre la placa con agitador magnético. El agitador magnético se encendió entonces y funcionó a velocidad media (aproximadamente 120 rpm). Se dejó que la temperatura aumentara gradualmente (~1 °C/min) a temperatura ambiente. El punto de gelificación para una medida particular se registró como la temperatura a la cual el imán dejó de girar. Para cada muestra, el procedimiento completo se realizó dos veces, y el punto de gelificación se determinó como el promedio de las dos mediciones.

50 El punto de gelificación se midió para tres realizaciones diferentes del material divulgado en el presente documento. Los resultados de las mediciones se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Mediciones del punto de gelificación

Formulación	Pluronic F127	HPMC	PEG 400	Agua doblemente destilada	Punto de gelificación (°C)
A	25,0 %	0,1 %	0,5 %	resto	16,5
B	27,0 %	0,1 %	1,0 %	"	14,1
C	27,0 %	0,2 %	1,0 %	"	11,9

Se realizó un conjunto adicional de pruebas en las que se incorporó MMC en el material a una concentración de dosificación típica para determinar el efecto de la MMC (y su excipiente adjunto) en el punto de gelificación de la composición final. La Formulación D incluye MMC pura; la Formulación E incluye MMC que puede obtenerse comercialmente, que incluye 2 partes de manitol por 1 parte de MMC (por ejemplo, Boehringer Mannheim), y la Formulación F incluye 24 partes de cloruro de sodio por 1 parte de MMC (por ejemplo, Kyowa). Los resultados se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Mediciones del punto de gelificación para composiciones que contienen MMC

Formulación	Pluronic F127	HPMC	PEG 400	MMC	NaCl	Manitol	Agua doblemente destilada	Punto de gelificación (°C)
D	27,0 %	0,2 %	1,0 %	0,1 %	0	0	resto	11,8
E	27,0 %	0,2 %	1,0 %	0,1 %	0	0,2 %	"	11,5
F	27,0 %	0,2 %	1,0 %	0,1 %	2,4 %	0	"	5,1

Como se puede observar, la incorporación de NaCl en la MMC comercial reduce significativamente el punto de gelificación, mientras que el manitol no afecta mucho al punto de gelificación. La mayor caída en el punto de gelificación producida por el NaCl en comparación con la del manitol puede explicarse por (a) el hecho de que la concentración de NaCl es significativamente mayor y (b) el NaCl es una sal inorgánica, lo que libera una cantidad de moles de iones que es el doble del número de moles del NaCl original. La caída en el punto de gelificación debido a la adición de la propia MMC es insignificante para fines prácticos.

EJEMPLO 15

Una de las características principales que determina el comportamiento y la capacidad del hidrogel para rendir adecuadamente es su viscosidad en función de la temperatura. Por lo tanto, se estudiaron las propiedades reológicas de los candidatos de formulación, incluida la viscosidad en función de la temperatura y la determinación de la temperatura de gelificación (Tg).

Las curvas de viscosidad frente a temperatura y los valores de Tg (temperatura de gelificación) para cada formulación se determinaron por medio de un reómetro Rheolyst AR 1000-N (TA Instruments). La determinación de Tg se determinó a través del cruce de las curvas G' (módulo elástico) y G'' (módulo viscoso) (véase el gráfico debajo de las curvas para TC-A).

Ahora se hace referencia a la FIG. 3A, que presenta un gráfico semi-logarítmico de viscosidad en función de la temperatura en un intervalo de 4-50 °C para cuatro realizaciones diferentes del material divulgado en el presente documento (TCA, TCB, TCC, TCD), y a la FIG. 3B, que presenta los resultados de una muestra de mediciones de puntos de gelificación. Las formulaciones de las cuatro realizaciones se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. Formulaciones de realizaciones sometidas a pruebas reológicas

Formulación	Pluronic F127	HPMC	PEG-400	Punto de gelificación
TCA	27,0 %	0,2 %	1,0 %	11,9 °C
TCB	25,5 %	0,2 %	1,0 %	14,5 °C
TCC	25,5 %	0,15 %	1,0 %	14,8 °C
TCD	23,0 %	0,15 %	0,5 %	22,3 °C

De forma interesante, el aumento de la viscosidad con la temperatura en el intervalo de temperaturas bajas es aproximadamente logarítmico. Como puede verse en el gráfico, incluso modificaciones menores de la misma formulación básica pueden producir cambios sustanciales en el comportamiento reológico del producto.

Para TC-A, los valores de viscosidad en el intervalo de temperatura de interés son 16 Pa s a 10 °C, que es la temperatura a la que se espera que el gel (que a esa temperatura todavía está en forma líquida) se enfríe antes de la aplicación sobre la pared de la vejiga; y 4.600 Pa s a 37 °C, que es la temperatura final del gel (temperatura corporal). Como se explica a continuación, el método utilizado permitió también la determinación del punto de gelificación.

Esta información es fundamentalmente importante para el diseño e ingeniería del dispositivo de catéter/hidrogel, ya que las características de viscosidad son críticas en el flujo de gel a través del catéter y se extienden sobre la superficie interna de la vejiga a medida que se inyecta por medio del catéter.

5 EJEMPLO 16

De acuerdo con otra realización, los geles de mezcla obtenidos, de acuerdo con la presente invención, se adhieren bien a la superficie interna de las cavidades humanas, por sus propiedades inherentes de gelificación térmica inversa. Además, liberan el fármaco de forma controlada y ellos mismos (los geles) se degradan gradualmente para que sean expulsados del cuerpo en hasta 24 horas.

Los siguientes son ejemplos adicionales de mezclas que no son según la presente invención:
Ejemplo 1 - Gel de vitaminas para la acción tópica proporcionada, según lo siguiente:

Vitamina (A, D o K)	0,05 % p/p de lecitina al 12 %
PEG 800	1 %
Estearato de isopropilo	8 %
Pluronic F-127	20 %
Agua doblemente destilada (DDW)	al 100 %

15

Ejemplo 2 - Gel de paclitaxel para el tratamiento del cáncer, según lo siguiente:

Paclitaxel	0,1 %
Pluronic F-127	10,0 %
Palmitato de isopropilo	1,0 %
Lecitina	0,8 %
Copolímero de acriloldimetil sódico	
-Taurato	1,2 %
Ácido sórbico	1,0 %
Sorbato potásico	0,1 %
DDW	al 100 %

Ejemplo 3 - Gel anestésico oral, según lo siguiente:

20

Lidocaína	1,0 %
Pluronic F-127	27 %
Etoxildiglicol	10 %
Lecitina	2,0 %
Aroma de menta	0,1 %
DDW	al 100 %

Ejemplo 4 - Composición antiinflamatoria, según lo siguiente:

PEG-PLGA-PEG*	24,5 %
HPMC	0,2 %
PEG 400	0,5 %
Ibuprofeno	0,2 %
DDW	al 100 %

*Copolímero tribloque de etilenglicol-ácido láctico-co-ácido glicólico-etilenglicol

25 Ejemplo 5 - Gel antibacteriano, según lo siguiente:

PEG 400	1,5 %
PEG 1200	12,0 %
Polisorbato 60	6 %
Pluronic F-127	22 %
Complejo de polivinilpirrolidona - yodo	5,5 %
DDW	al 100 %

REIVINDICACIONES

1. Un material hidrófilo biocompatible de liberación sostenida que forma un hidrogel que es inyectable en una cavidad corporal que comprende una solución acuosa que comprende entre el 20 % y el 30 % (p/p) de Poloxámero 407; **caracterizado por que** dicho material comprende entre el 0,1 % y el 0,3 % de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); entre el 0 % y el 1,8 % de polietilenglicol, Pm promedio = 400 (PEG-400); una cantidad eficaz de un agente terapéutico; y el resto agua.
2. El material hidrófilo biocompatible de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho material comprende una composición seleccionada del grupo que consiste en:
- 23,0 % de Poloxámero 407, 0,15 % de HPMC, 0,5 % de PEG-400, y el resto agua;
25,5 % de Poloxámero 407, 0,15 % de HPMC, 1,0 % de PEG-400, y el resto agua;
25,5 % de Poloxámero 407, 0,2 % de HPMC, 1,0 % de PEG-400, y el resto agua; y 27,0 % de Poloxámero 407, 0,2 % de HPMC, 1,0 % de PEG-400, y el resto agua.
3. El material de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, adicionalmente **caracterizado por** una viscosidad, según se mide mediante el uso de un reómetro Rheolyst AR 1000-N, de menos de 200 Pa·s a un intervalo de 10 °C a 25 °C y más de 3000 Pa·s a un intervalo de 35 °C - 37 °C.
4. El material de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, que comprende además al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en:
- compuestos adhesivos y espesantes;
al menos un agente de unión seleccionado del grupo que consiste en policarbófilo, celulosa, celulosa microcristalina, derivados de celulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), fosfato dicálcico, lactosa, sacarosa, etilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), copolímero de acetato de vinilpirrolidona/vinilo, polietilenglicol, óxido de polietileno, polimetacrilatos, alcoholes polivinílicos (PVA), acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado (PVAc), polisacáridos, grasas y derivados de ácidos grasos, y cualquier combinación de los mismos;
sustancias modificadoras del pH;
al menos un revestimiento por difusión seleccionado del grupo que consiste en polimetacrilatos, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, y cualquier combinación de las mismas;
plastificantes;
al menos un excipiente hinchable seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidonas (PVP), crospovidonas, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilalmidón sódico reticulado, óxidos de polietileno, polimetacrilatos, acetato de celulosa, etilcelulosa y polimetacrilatos, óxidos de polietileno de alto peso molecular, goma de xantano, crospovidonas, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilalmidón sódico reticulado, poli(metacrilato de hidroxialquilo), alginatos, galactomananos, y cualquier combinación de los mismos;
al menos un componente que aumenta la permeabilidad de la matriz seleccionado de un polímero soluble en agua seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosas (HPC), hidroxietilcelulosas (HEC), carboximetilcelulosas o sus sales, dextrinas, maltodextrinas, ciclodextrinas, dextranos, urea, sales, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de amonio, azúcares, glucosa, fructosa, maltosa, alcoholes de azúcar, manitol, sorbitol, xilitol, lactitol, y cualquier combinación de los mismos;
al menos un polímero formador de matriz seleccionado del grupo que consiste en hidroxietilmetilcelulosas, metilcelulosas (MC), alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, hidroxialquilmetilcelulosas, alginatos, galactomananos, xantanos, óxidos de polietileno, ácidos poliacrílicos, ácidos polimetacrílicos, derivados de ácidos polimetacrílicos, agar, pectina, goma arábiga, tragacanto, gelatina, almidón, derivados de almidón, y cualquier combinación de los mismos.
5. El material de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dichos compuestos adhesivos y espesantes se seleccionan del grupo que consiste en policarbófilo, ácido acrílico reticulado, divinilglicol, PVP, MC, hidroxipropilcelulosa (HPC), otras hidroxialquilcelulosas, hidroxialquilmetilcelulosas, carboximetilcelulosas y sales de las mismas, ácidos poliacrílicos, polimetacrilatos, gelatina, almidón, derivados de almidón, gomas, y cualquier combinación de los mismos.
6. El material de acuerdo con la reivindicación 4, en el que:
- dichas sustancias modificadoras del pH se seleccionan del grupo que consiste en ácidos, bases y tampones, ácido adípico, ácido málico, L-arginina, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, hidrogenotartato potásico, ácido maleico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, trometamol, ácido tartárico, y cualquier combinación de los mismos; y, dichos plastificantes se seleccionan del grupo que consiste en derivados de ácido cítrico, citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltriethyl, derivados de ácido ftálico, ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, ácido benzoico y ésteres benzoicos, otros ésteres carboxílicos aromáticos, ésteres trimelíticos, ésteres

dicarboxílicos alifáticos, adipatos de dialquilo, ésteres sebácicos, sebacato de dietilo, ésteres tartáricos, monoacetato de glicerol, diacetato de glicerol o triacetato de glicerol, polioles, glicerol, 1,2-propanodiol, polietilenglicol de longitud de cadena variable, ácidos grasos y derivados, monostearatos de glicerol, glicéridos de ácidos grasos acetilados, aceite de ricino, otros aceites naturales, alcoholes de ácidos grasos, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico, y cualquier combinación de los mismos.

7. El material de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **1 - 2**, en el que dicho material comprende además al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en poli(óxido de propileno) (PPO), poli(lactida-co-ácido glicólico) (PLGA), poli(N-isopropilacrolamida) (PNIPAM), poli(fumarato de propileno) (PPF), poliuretano (PU), poli(organofosfaceno) (POP), Poloxámeros del tipo (poli(óxido de etileno)/poli(óxido de propileno)/poli(óxido de etileno) (PEO-PPO-PEO), ácido esteárico, poli(ácido acrílico), estearato de glicerilo, alcohol cetearílico, estearoil lactilato de sodio, hidroxi-lanolina, y cualquier combinación de los mismos.

8. El material de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **1 - 2**, en el que dicho material se usa como pegamento biológico.

9. El material de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **1 - 2**, caracterizado por que dicho material puede administrarse por vía tópica y comprende un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en fármacos antineoplásicos, agentes quimioterapéuticos, agentes antiinfecciosos, fármacos antimicrobianos, agentes antiparasitarios, antivíricos, fármacos que actúan en la sangre y órganos formadores de sangre, antihemorrágicos, agentes antitrombóticos, fármacos antianémicos, fármacos dermatológicos, antifúngicos, antisépticos, fármacos del sistema genitourinario, fármacos del sistema gastrointestinal, fármacos contra la obesidad, fármacos para tratar los trastornos relacionados con ácido, fármacos del metabolismo, producto antiinflamatorio, fármacos que actúan en el sistema musculoesquelético, fármacos neurológicos, fármacos respiratorios, terapia génica, fármacos cardiovasculares, fármacos otológicos, corticoesteroides, fármacos analgésicos y anestésicos, factores de crecimiento, VEGF, factores inhibidores, LIF y cualquier combinación de los mismos.

10. El material como se define en la reivindicación **9** en una composición de hidrogel para su uso en el tratamiento tópico de liberación sostenida de una afección que afecta a una cavidad corporal interna.

11. El material en una composición de hidrogel para su uso de acuerdo con la reivindicación **10**, en el que la cavidad corporal es al menos una seleccionada del grupo que consiste en vejiga urinaria, boca, seno nasal y paranasal, vesícula biliar, esófago, recto, pulmones, vagina, útero, estómago, pelvis renal, pleura, abdomen, peritoneo, pelvis, hígado, riñón, corazón, intestino, cerebro, columna vertebral, y cualquier combinación de los mismos.

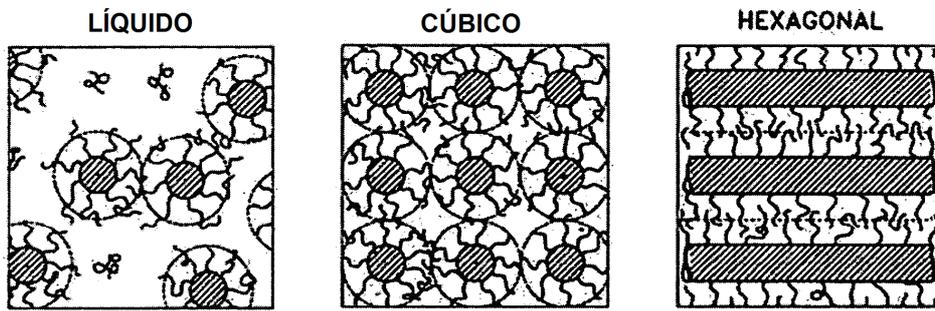


FIG. 1

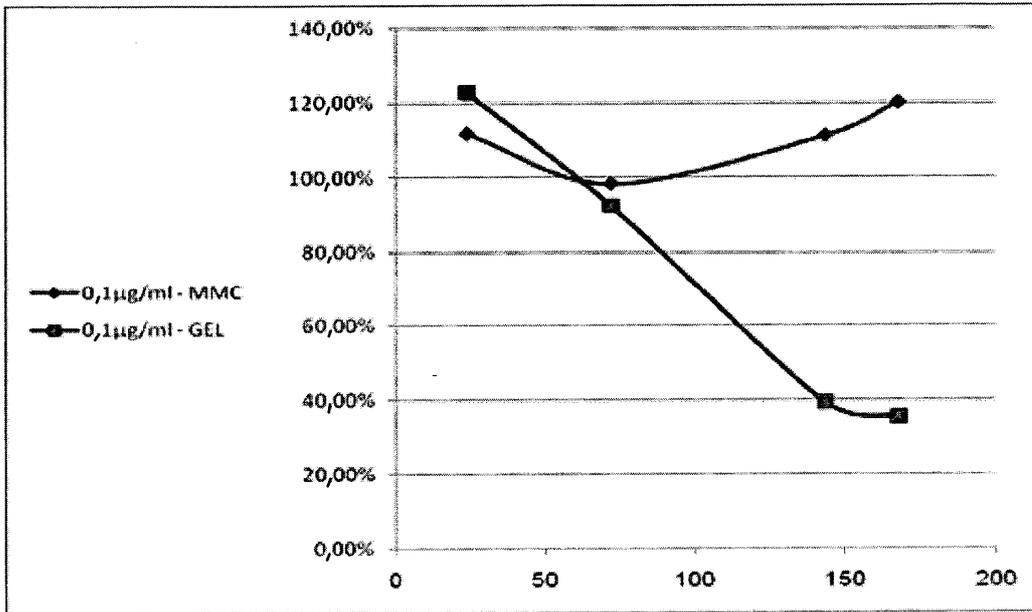


FIG. 2A

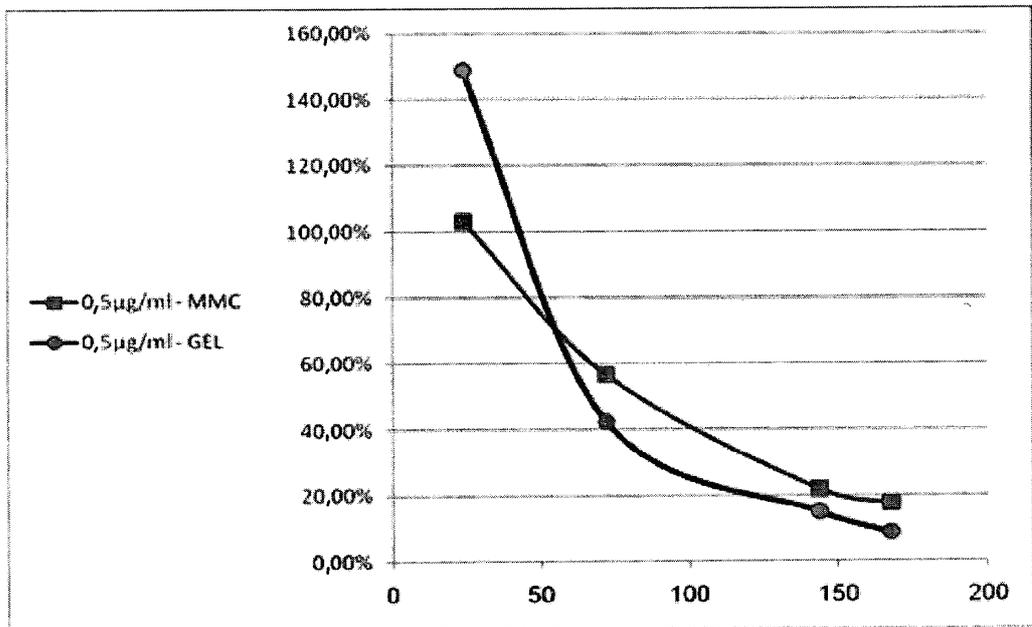


FIG. 2B

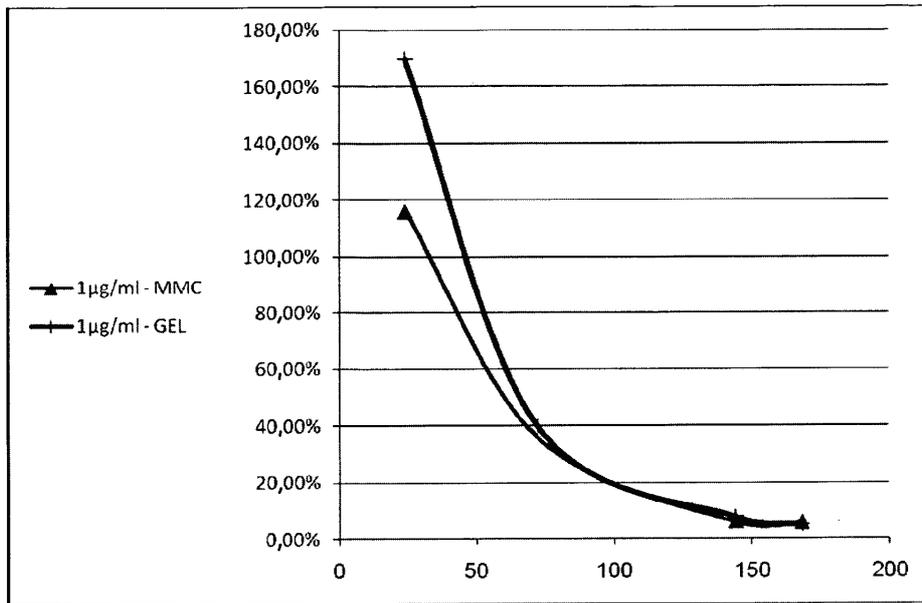


FIG. 2C

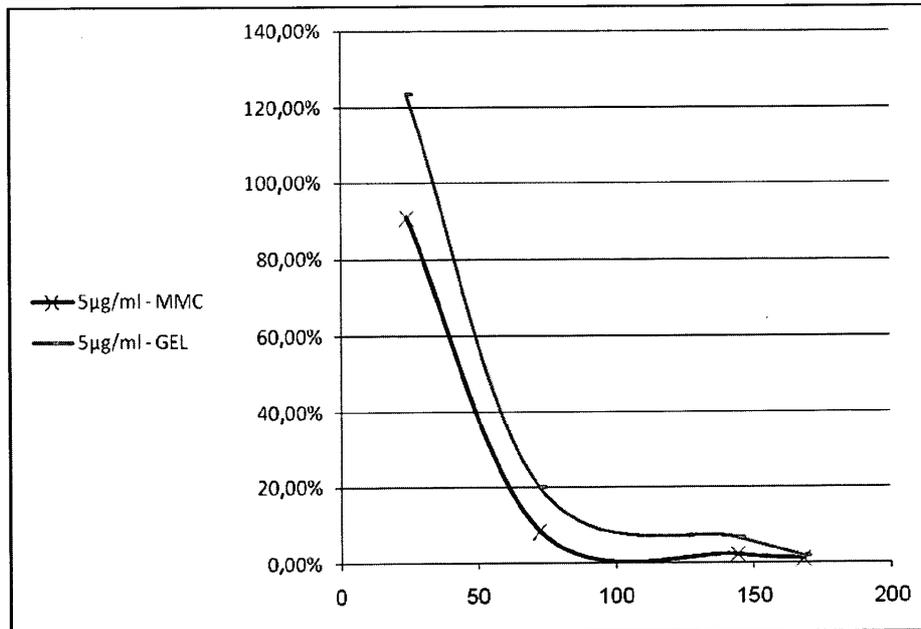


FIG. 2D

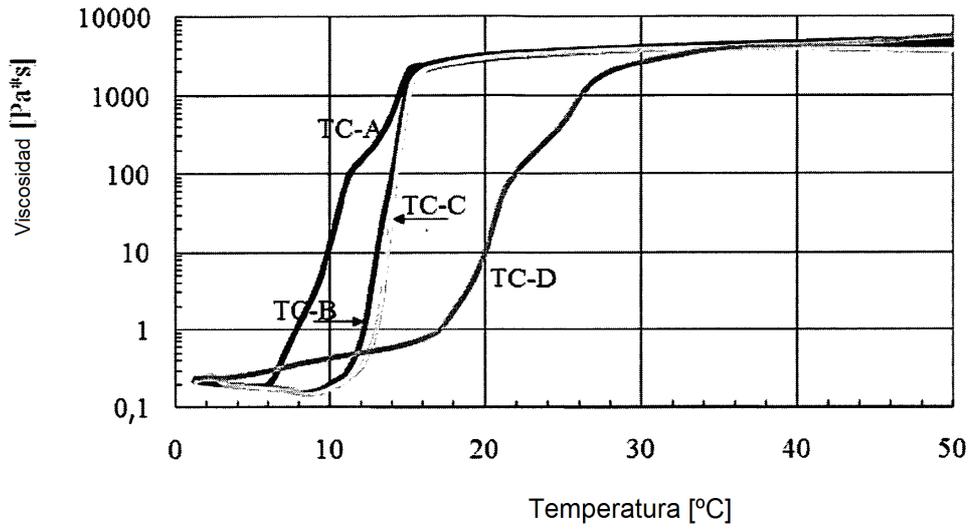


FIG. 3A

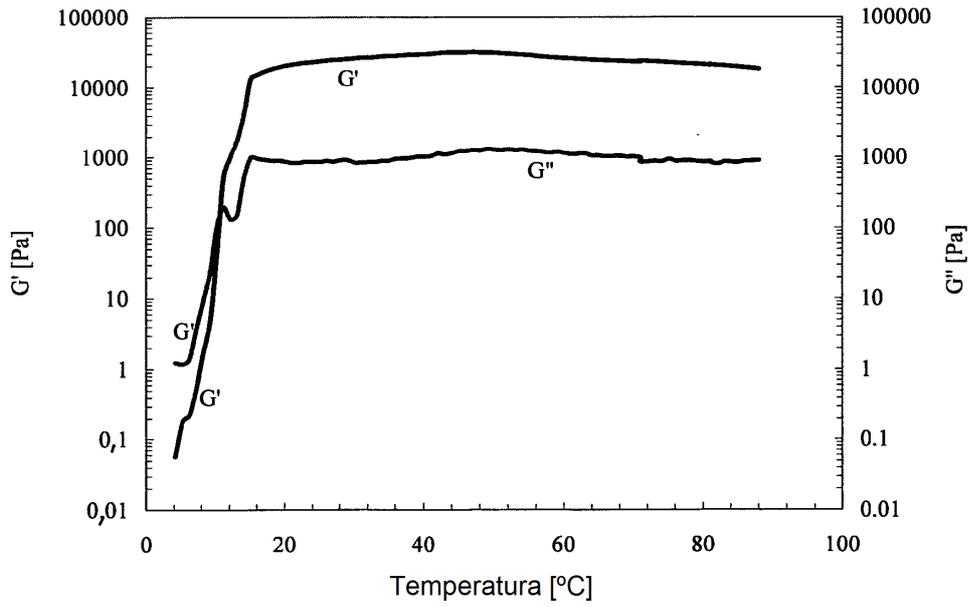


FIG. 3B