

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 836 805**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 38/09** (2006.01)

**A61K 47/34** (2007.01)

**A61K 31/568** (2006.01)

**A61P 5/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2016 PCT/US2016/045334**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2017 WO17024027**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2016 E 16751437 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2020 EP 3331495**

54 Título: **Sistema de administración de polímeros líquidos para la administración extendida de fármacos**

30 Prioridad:

**03.08.2015 US 201562200198 P**

**06.01.2016 US 201662275407 P**

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

**28.06.2021**

73 Titular/es:

**TOLMAR INTERNATIONAL LIMITED (100.0%)**

**10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2, DO2 T380, IE**

72 Inventor/es:

**DOWNING, JOHN, MILTON;  
SAXENA, VIPIN y  
MIDDLETON, JOHN**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 836 805 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

Sistema de administración de polímeros líquidos para la administración extendida de fármacos

**Campo de la invención**

5 Esta solicitud se refiere al campo de las composiciones de polímeros líquidos biodegradables que pueden administrarse al cuerpo con jeringas o agujas y que pueden utilizarse para administrar un fármaco hacia el interior de un cuerpo a lo largo de un periodo extenso de tiempo.

**Antecedentes de la invención**

10 Los polímeros biodegradables son muy conocidos para su uso en aplicaciones biomédicas, tales como suturas, clips quirúrgicos, grapas, implantes y sistemas de administración de fármacos. Estos polímeros incluyen poliglicólidos, polilactidas, policaprolactonas, polianhídridos, poliortoésteres, polidioxanonas, poliacetales, poliesteramidas, poliamidas, poliuretanos, policarbonatos, poli(aminoácidos), polifosfazenos, policetales, polihidroxitiratos, polihidroxiacrilatos, y poli(oxalatos de alquilenos).

15 En los primeros momentos, los polímeros biodegradables fueron materiales sólidos que se usaron para formar artículos sólidos, tales como suturas, grapas, clips quirúrgicos, implantas o microcápsulas y micropartículas. Debido a que los polímeros eran sólidos, todas sus aplicaciones en el campo biomédico requieren que las estructuras poliméricas se formen fuera del cuerpo y después insertarse en el cuerpo para su uso.

20 La patente de EE. UU. 5.278.201 de Dunn *et al.* (la "patente '201") soluciona los problemas de administración con los implantes sólidos disolviendo los polímeros biodegradables sólidos en un disolvente biocompatible e inyectando la disolución en el cuerpo usando jeringas y agujas convencionales, haciendo que el polímero en la disolución precipite o coagule tras ponerse en contacto con un fluido corporal acuoso para formar una matriz de implante sólido. El sistema de administración descrito en la patente '201 ofrece una serie de ventajas, que incluyen la facilidad de fabricación de la disolución de polímeros, la incorporación del fármaco en la disolución de polímeros justo antes de la administración, lo cual conduce a una mayor estabilidad del fármaco y del polímero, así como a que no haya pérdidas del fármaco durante el proceso de fabricación, y la capacidad para esterilizar, como etapa final, la disolución de polímeros así como el fármaco. Sin embargo, sigue habiendo varias desventajas con este sistema de polímeros de formación *in situ*. Debido a que los polímeros usados eran sólidos con pesos moleculares relativamente elevados, las disoluciones de polímeros formadas a partir de la combinación de los polímeros sólidos y los disolventes biocompatibles eran bastante viscosas. Debido a la elevada viscosidad, son necesarias agujas de calibre 18-21 con un orificio grande para la administración, y es necesaria una considerable fuerza de inyección. Además, las disoluciones viscosas no se inyectan con facilidad en el tejido muscular, y los implantes sólidos formados a partir de estas disoluciones de polímero tienden a provocar irritación local del tejido muscular. Por esta razón, las anteriores disoluciones de polímeros normalmente se inyectan por vía subcutánea, y el material forma bultos perceptibles y bastante distinguibles.

35 La patente de EE. UU. 8.187.640 de Dunn (la "patente '640") aborda y resuelve los problemas asociados con los implantes sólidos de la patente '201. La patente '640 describe composiciones en disolución de un polímero líquido biodegradable combinado con un disolvente orgánico biocompatible, haciendo que este disolvente se disipe cuando las composiciones de polímeros líquidos/disolvente se colocan en un cuerpo, formando con ello un material de polímeros líquidos viscoso en forma de una película, un revestimiento, un tapón u otra masa. El material de polímeros líquidos viscoso no se solidifica tras su inyección al cuerpo, sino que permanece *in situ* en una forma líquida viscosa y, cuando se combina con un fármaco, proporciona un estallido inicial y una liberación extendida del fármaco.

45 La patente '640 indica además que la tasa de liberación de un fármaco desde el material líquido viscoso *in situ* puede controlarse alterando la composición del polímero biodegradable. La composición del polímero líquido, concretamente, el tipo de monómero usado o la proporción de monómeros para copolímeros o terpolímeros, los grupos terminales de las cadenas poliméricas, y el peso molecular del polímero determinan la hidrofiliencia o la lipofiliencia del material de polímero, así como el tiempo de degradación del implante de polímeros líquidos. Para unas tasas de liberación más rápidas y una duración más corta de la liberación, tal como a lo largo de un periodo de 1 a 3 días, pueden usarse polímeros más hidrófilos. Por otra parte, para una liberación más lenta del fármaco y una duración más larga de la liberación, tal como a lo largo de un periodo de 7 a 90 días, pueden usarse polímeros más hidrófobos.

50 La patente '640 no describe ejemplos de variaciones adecuadas de los grupos terminales de las cadenas de polímeros. Sin embargo, en la sección de ejemplos, esta patente indica el uso de un alcohol, el dodecanol, como iniciador, lo cual provoca la inserción de un grupo hidroxilo al final de la cadena polimérica.

55 Tal como se describe con más detalle a continuación, los inventores de la presente solicitud han fabricado el sistema de administración polimérico líquido de baja viscosidad, según se describe en la patente '640, para determinar la tasa y la duración de la liberación de fármacos después de la administración subcutánea del sistema de administración cargado con fármaco. Se determinó que el fármaco se libera en un estallido durante las 24 horas

iniciales después de la administración, lo cual fue seguido de una liberación más lenta que persistió durante 14 días. Después de 14 días, no se liberó una cantidad significativa de fármaco. Por tanto, se determinó que el sistema de administración de la patente '640 no es adecuado para la administración extendida de fármacos a largo plazo.

### Sumario de la invención

- 5 Un aspecto de la invención consiste en proporcionar una composición de polímeros líquidos según la reivindicación 1. Otras realizaciones se describen en las reivindicaciones 2 a 12.

En algunas realizaciones, el agente farmacéutico activo puede estar presente en una dosificación eficaz durante más de tres días.

- 10 En algunas realizaciones, el agente farmacéutico activo puede estar presente en una dosificación eficaz durante más de una semana.

En algunas realizaciones, el agente farmacéutico activo puede estar presente en una dosificación eficaz durante más de un mes.

En algunas realizaciones, el agente farmacéutico activo puede estar presente en una cantidad entre 0,1 % y 60 % en peso de la composición.

- 15 En algunas realizaciones, el fármaco puede ser un fármaco de molécula pequeña hidrófobo. El fármaco de molécula pequeña hidrófobo puede seleccionarse del grupo que consiste en corticosteroides, medicaciones de azol, esteroides sexuales, fármacos de estatina y fármacos antiandrógenos. El fármaco de molécula pequeña hidrófobo también puede seleccionarse del grupo que consiste en testosterona, prednisona, triamcinolona, prednisolona, beclometasona, fluticasona, metilprednisona, clobetasol, halobetasol, dexametasona, metronidazol, fluconazol, cetoconazol, itraconazol, miconazol, dimetridazol, secnidazol, ornidazol, tinidazol, carnidazol, panidazol, estrógenos, progestinas, incluyendo sus ésteres, atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, abiraterona, galeterona, orteronel, enzalutamida, y sus sales, ésteres, complejos, profármacos y análogos.

- 25 En algunas realizaciones, el fármaco puede ser un fármaco polimérico. El fármaco polimérico puede seleccionarse del grupo que consiste en degarelix, abaloparatida, leuprolida (leuprorelina), exenatida, liraglutida, albiglutida, dulaglutida, insulina basal, octreotida, goserelina, triptorelina, nafarelina, busarelina, histrelina, desloreline, ganirelix, abarelix, cetorelix, teverelix, lanreotida, carfilzomib, hormona de crecimiento humana, interferón-alfa, interferón-beta, interferón-gamma, interleuquina, calcitonina, péptidos liberadores de la hormona de crecimiento, péptidos similares al glucagón, factor estimulante de colonias de granulocitos, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento similar a la insulina, factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento de fibroblastos, proteína morfogénica ósea, eritropoyetina, poli-L-ácido láctico (PLLA), y sus sales, ésteres, complejos, profármacos y análogos. El fármaco polimérico también puede seleccionarse del grupo que consiste en degarelix, abaloparatida, leuprolida (leuprorelina), exenatida, liraglutida, albiglutida, dulaglutida, insulina basal, octreotida, goserelina, triptorelina, nafarelina, busarelina, histrelina, desloreline, ganirelix, abarelix, cetorelix, teverelix, lanreotida, carfilzomib, y sus sales, ésteres, complejos, profármacos y análogos.

En algunas realizaciones, el ácido carboxílico puede seleccionarse del grupo que consiste en GABA (ácido gamma-aminobutírico), GHB (ácido gamma-hidroxibutírico), ácido láctico, ácido glicólico, ácido cítrico y ácido undecilénico.

El poliéster líquido biodegradable comprende al menos aproximadamente 50 % de restos lactida.

- 40 En algunas realizaciones, el poliéster líquido biodegradable puede contener aproximadamente 75 % de restos lactida.

El poliéster líquido biodegradable contiene restos monoméricos seleccionados del grupo que consiste en caprolactona, carbonato de trimetileno y sus combinaciones en una cantidad menor que aproximadamente 50 %.

En algunas realizaciones, el poliéster líquido biodegradable puede contener aproximadamente 25 % de restos monoméricos seleccionados del grupo que consiste en caprolactona, carbonato de trimetileno y sus combinaciones.

- 45 En algunas realizaciones, el poliéster líquido biodegradable puede seleccionarse del grupo que consiste en lactida:caprolactona 75:25 y lactida:carbonato de trimetileno 75:25.

En algunas realizaciones, el poliéster líquido biodegradable puede tener un peso molecular promedio de entre 15 kDa y 25 kDa.

- 50 En algunas realizaciones, el disolvente orgánico biocompatible puede estar formado al menos parcialmente por uno o más disolventes orgánicos biocompatibles que tienen una solubilidad en agua del 10 % o mayor en peso del disolvente en agua.

En algunas realizaciones, el disolvente orgánico biocompatible puede estar formado al menos parcialmente por uno o más disolventes orgánicos seleccionados del grupo que consiste en amidas, ácidos, alcoholes, ésteres de ácidos monobásicos, éter alcoholes, sulfóxidos, lactonas, poli(alcoholes hidroxílicos), ésteres de poli(alcoholes hidroxílicos), cetonas y éteres.

5 En algunas realizaciones, el disolvente orgánico biocompatible puede estar formado al menos parcialmente por uno o más disolventes orgánicos seleccionados del grupo que consiste en N-metil-2-pirrolidona (NMP), 2-pirrolidona, N-etil-2-pirrolidona, N-ciclohexil-2-pirrolidona, N-hidroxietil-2-pirrolidona, dimetilacetamida, dimetilformamida, ácido acético, ácido láctico, etanol, propanol, lactato de metilo, lactato de etilo, acetato de metilo, dietilenglicol monometil éter, glicofurool, glicerol formal, isopropilidenglicerol, sulfóxido de dimetilo, e-caprolactona, butirólactona, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, 1,3-butilenglicol, metoxipolietilenglicol, metoxipropilenglicol, acetona, metil etil cetona y tetrahidrofurano.

10 En algunas realizaciones, la composición puede tener entre aproximadamente 20 % en peso y aproximadamente 40 % en peso de poliéster líquido biodegradable, entre aproximadamente 40 % en peso y aproximadamente 60 % en peso de disolvente orgánico biocompatible, y entre aproximadamente 10 % en peso y aproximadamente 30 % en peso del agente farmacéutico activo.

15 En algunas realizaciones, el poliéster líquido biodegradable puede tener un peso molecular promedio de entre 20 kDa y 25 kDa.

En algunas realizaciones, el disolvente orgánico biocompatible puede estar formado al menos parcialmente por N-metil-2-pirrolidona.

20 En algunas realizaciones, el agente farmacéutico activo puede ser undecanoato de testosterona.

En algunas realizaciones, el agente farmacéutico activo puede seleccionarse del grupo que consiste en degarelix y acetato de degarelix.

En algunas realizaciones, el agente farmacéutico activo puede ser abaloparatida.

En algunas realizaciones, el agente farmacéutico activo puede ser acetato de leuprolida.

25 En algunas realizaciones, la composición puede tener entre aproximadamente 20 % en peso y aproximadamente 40 % en peso de poliéster líquido biodegradable, entre aproximadamente 40 % en peso y aproximadamente 60 % en peso de disolvente orgánico biocompatible, y entre aproximadamente 10 % en peso y aproximadamente 30 % en peso del agente farmacéutico activo.

30 Otro aspecto de la invención consiste en proporcionar un sistema de administración para la administración de una composición farmacéutica de polímeros líquidos según la reivindicación 13. En las reivindicaciones 14 y 15 se describen otras realizaciones.

En algunas realizaciones, el componente de jeringa puede ser una única jeringa que contiene el componente de formulación y el agente farmacéutico activo.

35 En algunas realizaciones, el componente de jeringa puede ser un sistema de dos jeringas, en el que una primera jeringa contiene el componente de formulación, y una segunda jeringa contiene el agente farmacéutico activo.

### Breve descripción de los dibujos

40 La figura 1 es una gráfica que muestra los niveles en sangre de testosterona (ng/ml) a lo largo del tiempo en ratas inyectadas por vía subcutánea con un sistema de administración de polímeros líquidos de la técnica anterior que contiene 50 % de DL-lactida y 50 % de ε-caprolactona iniciado con dodecanol y un disolvente (N-metil-2-pirrolidona (NMP)), combinado con testosterona. Símbolos: Composición control del sistema de administración de polímeros líquidos y que carece de testosterona (◆), composición de ensayo 1 preparada con 35 % del polímero líquido de la técnica anterior, 25 % del disolvente, y 40 % de testosterona (■), composición de ensayo 2 preparada con 40 % del polímero líquido de la técnica anterior, 40 % del disolvente, y 20 % de testosterona (▲), composición de ensayo 3 preparada con 35 % del polímero líquido de la técnica anterior, 25 % del disolvente, y 40 % de testosterona (×), composición de ensayo 4 preparada con 40 % del polímero líquido de la técnica anterior, 40 % del disolvente, y 20 % de testosterona (-), y composición de ensayo 5 preparada con 40 % de un polímero líquido de la técnica anterior (75 % de DL-lactida y de 25 % ε-caprolactona), 20 % del disolvente, y 40 % de testosterona (●).

50 La figura 2 es una gráfica que muestra los niveles en sangre de testosterona (ng/ml) a lo largo del tiempo en ratas inyectadas por vía subcutánea con una de tres composiciones de ensayo que contienen testosterona, un polímero líquido iniciado por ácido glicólico que contiene 75 % de DL-lactida y 25 % de ε-caprolactona, y un disolvente. Símbolos: Composición de ensayo A preparada con 30 % del polímero líquido que tiene un peso molecular de 8 kDa, 30 % del disolvente NMP, y 40 % de testosterona (■), composición de ensayo B preparada con 30 % del polímero líquido que tiene un peso molecular de 22 kDa, 30 % del disolvente NMP, y 40 % de testosterona (◆),

composición de ensayo C preparada con 30 % del polímero líquido que tiene un peso molecular de 15 kDa, 30% de la combinación de disolvente de 30 % de NMP y 70 % de benzoato de bencilo, y 40 % de testosterona (▲).

La figura 3 es una gráfica que muestra los niveles en sangre de testosterona (ng/ml) a lo largo del tiempo en ratas inyectadas por vía subcutánea con una de tres composiciones de ensayo que contienen un éster de testosterona (cipionato de testosterona), un polímero líquido iniciado por ácido glicólico que contiene 75 % de DL-lactida y 25 % de  $\epsilon$ -caprolactona, y un disolvente. Símbolos: Composición de ensayo D preparada con 30 % de un polímero líquido que tiene un peso molecular de 22 kDa, 50 % del disolvente NMP, y 20 % de cipionato de testosterona (■), composición de ensayo E preparada con 30 % de un polímero líquido que tiene un peso molecular de 25 kDa, 45 % del disolvente NMP, y 25 % de cipionato de testosterona (◆), composición de ensayo F preparada con 30 % de un polímero líquido que tiene un peso molecular de 25 kDa, 50 % del disolvente NMP, y 20 % de cipionato de testosterona (▲).

La figura 4 es una gráfica que muestra los niveles en sangre de testosterona (ng/ml) a lo largo del tiempo en ratas inyectadas por vía subcutánea con una de cuatro composiciones de ensayo que contienen un éster de testosterona (undecanoato de testosterona), un polímero líquido iniciado por ácido glicólico que contiene 75 % de DL-lactida y 25 % de  $\epsilon$ -caprolactona, y un disolvente. Símbolos: Composición de ensayo G preparada con 20 % del polímero líquido que tiene un peso molecular de 8 kDa, 60 % del disolvente NMP, y 20 % de undecanoato de testosterona (■), composición de ensayo H preparada con 30 % de un polímero líquido que tiene un peso molecular de 8 kDa, 50 % del disolvente NMP, y 20 % de undecanoato de testosterona (◆), composición de ensayo I preparada con 20 % de un polímero líquido que tiene un peso molecular de 22 kDa, 60 % del disolvente NMP, y 20 % de undecanoato de testosterona (▲), y composición de ensayo J preparada con 30 % de un polímero líquido que tiene un peso molecular de 22 kDa, 50 % del disolvente NMP, y 20 % de undecanoato de testosterona (●).

La figura 5 es una gráfica que compara la liberación de un fármaco polimérico desde una composición de polímeros líquidos, en la que el polímero líquido se inicia con dodecanol (◆), y desde una composición de polímeros líquidos en la que el mismo polímero líquido se inicia con ácido glicólico (■).

La figura 6 es una gráfica que muestra la liberación de un fármaco polimérico desde composiciones de polímeros líquidos, en las que el polímero líquido se inicia con ácido glicólico. Símbolos: Composición K que contiene 30 % de un polímero líquido que tiene un peso molecular de 14 kDa, 58 % del disolvente NMP, y 12 % de acetato de leuprolida (◆); composición L que contiene 35 % de un polímero líquido que tiene un peso molecular de 14 kDa, 53 % del disolvente NMP, y 12 % de acetato de leuprolida (■); y composición M que contiene 40 % de un polímero líquido que tiene un peso molecular de 14 kDa, 48 % del disolvente NMP, y 12 % de acetato de leuprolida (▲).

La figura 7 es una gráfica que muestra la liberación de un fármaco polimérico desde composiciones de polímeros líquidos, en las que el polímero líquido se inicia con ácido glicólico. La composición N contiene 30 % de un polímero líquido que tiene un peso molecular de 8 kDa, 58 % del disolvente NMP, y 12 % de acetato de leuprolida (■); la composición O contiene 35 % de un polímero líquido que tiene un peso molecular de 8 kDa, 53 % del disolvente NMP, y 12 % de acetato de leuprolida (▲); y la composición P contiene 40 % de un polímero líquido que tiene un peso molecular de 8 kDa, 48 % del disolvente NMP, y 12 % de acetato de leuprolida (●).

Las figuras 8A y 8B son gráficas que muestran los datos de pK no normalizados y normalizados (para la dosis y el peso corporal), respectivamente, que muestran la liberación de testosterona a lo largo del tiempo en ratas inyectadas por vía subcutánea con las composiciones Q (■) y R (◆) y una formulación control (▲). La composición Q (■) contiene 20 % de undecanoato de testosterona, 30 % de polímero líquido iniciado con ácido láctico que contiene 75 % de DL-lactida y 25 % de  $\epsilon$ -caprolactona y que tiene un peso molecular de 22 kDa, y 50 % de NMP. La composición R (◆) contiene 20 % de undecanoato de testosterona, 30 % de polímero líquido iniciado con ácido glicólico que contiene 75 % de DL-lactida y 25 % de carbonato de trimetileno y que tiene un peso molecular de 22 kDa, y 50 % de NMP. Una formulación control (▲) contenía 20 % de undecanoato de testosterona, 30 % de polímero líquido iniciado con ácido glicólico que contiene 75 % de DL-lactida y 25 % de  $\epsilon$ -caprolactona y que tiene un peso molecular de 22 kDa, y 50 % de NMP.

### Descripción detallada de la invención

Se ha descubierto, de forma inesperada, que en un sistema de administración de polímeros líquidos que incluye un polímero líquido biodegradable combinado con un disolvente orgánico biocompatible, tal como se describe en la patente de EE. UU. n.º 8.187.640, la utilización de un polímero que tiene grupos terminales de ácido carboxílico, según se describe en la presente, proporciona, de modo sorprendente, una liberación extendida de fármacos marcadamente mejorada.

Este descubrimiento fue especialmente sorprendente debido al hecho de que la patente '640 indica que se obtienen unas tasas de liberación más rápidas y una duración más corta de la liberación con una mayor hidrofiliidad del polímero líquido. En contraste con lo que esperarían los expertos en la técnica, la utilización de un grupo terminal de ácido carboxílico, que es muy hidrófilo, proporciona una duración de la liberación de fármacos marcadamente más larga.

Tal como se emplea en la presente, el término "animal" se refiere a cualquier organismo del reino Animalia. Los ejemplos de "animales", según se usa este término en la presente, incluyen, pero no se limitan a seres humanos (*Homo sapiens*); animales de compañía, tales como perros, gatos y caballos; y ganado, tal como vacas, cabras, ovejas y cerdos.

5 Tal como se emplea en la presente, el término "biocompatible" significa "no perjudicial para un tejido vivo."

Tal como se emplea en la presente, el término "biodegradable" se refiere a cualquier material insoluble en agua que se convierte, bajo condiciones fisiológicas, en uno o más materiales solubles en agua, independientemente de cualquier proceso o mecanismo de degradación específico.

10 Tal como se emplea en la presente, el término "líquido" se refiere a la capacidad de una composición de sufrir una deformación continua bajo tensión de cizallamiento. Las composiciones de polímeros líquidos y los polímeros líquidos según la invención presentan un estado físico líquido a temperatura ambiente y corporal. Las composiciones de polímeros líquidos y los polímeros líquidos tienen un volumen definido, pero son una masa amorfa no cristalina sin una forma definida. Además, los polímeros líquidos según la invención no son solubles en un fluido corporal ni en agua y, por tanto, después de la inyección en el cuerpo y de la disipación del disolvente, permanecen como una masa cohesionada cuando se inyectan en el cuerpo, sin que ellos mismos se disipen significativamente. Además, dichas composiciones de polímeros líquidos pueden tener una viscosidad, una densidad y una fluidez que permita la administración de la composición a través de agujas de calibre convencional o de calibre pequeño (por ejemplo, calibre 18-26) con una fuerza de inyección de baja a moderada con jeringas convencionales. Los polímeros líquidos de la presente invención pueden caracterizarse además como no formadores de un implante sólido *in situ* en el cuerpo cuando se inyectan en el cuerpo como parte de un sistema de administración de fármacos de liberación sostenida que incluye los polímeros líquidos y un disolvente biocompatible. Los polímeros líquidos de la presente invención pueden caracterizarse además como no cristalinos, amorfos, no termoplásticos, no termoendurecibles y/o no sólidos.

25 Tal como se emplean en la presente, las expresiones "peso molecular" y "peso molecular promedio", a menos que se indique lo contrario, significan peso molecular medio ponderado, medido mediante un instrumento de cromatografía de permeación en gel (GPC) convencional (tal como un Agilent 1260 Infinity Quaternary LC con el detector de índice refractario Agilent G1362A) utilizando patrones de poliestireno, y tetrahidrofurano (THF) como disolvente.

30 Tal como se emplean en la presente, los términos "paciente" y "sujeto" son intercambiables y se refieren, en general, a un animal al cual se administra o se va a administrar una composición o una formulación de la invención.

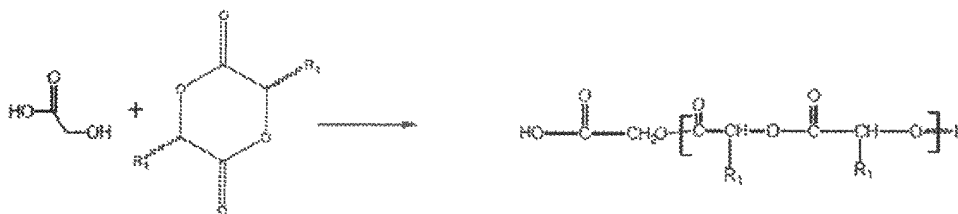
Tal como se emplea en la presente, el término "polímero" se refiere, en general, a polímeros, copolímeros y/o terpolímeros que pueden ser lineales, ramificados, estar injertados y/o tener forma de estrella. Los ejemplos de polímeros incluyen péptidos, polipéptidos, proteínas y ácidos nucleicos.

35 Tal como se emplea en la presente, la expresión "molécula pequeña" significa un compuesto orgánico que tiene un peso molecular menor que 900 daltons.

A menos que se indique lo contrario, todas las proporciones entre monómeros en un copolímero descrito en la presente son proporciones molares.

40 Las composiciones de polímeros líquidos de la invención comprenden un poliéster líquido biodegradable, según se define en la reivindicación 1, y un disolvente orgánico biocompatible, y se preparan mezclado el polímero o polímeros líquidos y el disolvente o disolventes orgánicos, lo cual puede realizarse mediante cualquier método a una temperatura que varía de aproximadamente 10-50 °C (por ejemplo, a aproximadamente 25 °C), usando un dispositivo adecuado para lograr un líquido homogéneo y fluido a temperatura ambiente. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen un agitador mecánico, un mezclador o un molino de rodillos. Debido a que el polímero y los disolventes son líquidos, estos se mezclan con facilidad para formar una disolución o una suspensión homogénea.

45 Los polímeros con un grupo terminal de ácido carboxílico, tal como un grupo terminal de ácido glicólico, pueden prepararse mediante técnicas de polimerización de crecimiento de cadena convencionales, combinando uno o más monómeros de alqueno o alicíclicos con un ácido carboxílico o agua, preferiblemente un hidroxácido, en presencia de un catalizador adecuado, tal como estaño, por ejemplo, en forma de octanoato estañoso. Los ácidos carboxílicos que son adecuados son los que contienen una cadena de alquilo, un nucleófilo, y son solubles en el monómero usado para preparar el polímero o una combinación del monómero y disolvente. Los ejemplos de iniciadores adecuados incluyen, pero no se limitan a GABA (ácido gamma-aminobutírico), GHB (ácido gamma-hidroxitútrico), ácido láctico, ácido glicólico, ácido cítrico y agua. Generalmente, se prepara un polímero biodegradable con un grupo terminal de ácido mediante la polimerización de apertura del anillo de monómeros, tales como lactida y/o caprolactona, que es iniciada con agua o un compuesto de ácido carboxílico de fórmula Nu-R-COOH, en la que Nu es un resto nucleófilo, tal como una amina o hidroxilo, R es cualquier resto orgánico, y -COOH es una funcionalidad ácido carboxílico. El resto nucleófilo de la molécula actúa para iniciar la polimerización de apertura del anillo en presencia de un catalizador y calor, produciendo un polímero con una funcionalidad ácido carboxílico en un extremo. A continuación, se muestra una ecuación de polimerización representativa como fórmula A.



Fórmula A

5 Como alternativa, puede crearse un grupo terminal de ácido carboxílico en el extremo de una cadena polimérica mediante una modificación después de la polimerización.

10 Los polímeros líquidos que pueden usarse según la presente invención son biodegradables, y permanecen en una forma líquida (fluida) a temperatura ambiente (por ejemplo, a aproximadamente 25 °C) hasta la temperatura corporal (por ejemplo, a aproximadamente 37 °C). La característica de ser líquidos se logra mediante el control del peso molecular del polímero y la selección del monómero y su proporción. Además, el polímero líquido puede tener una viscosidad en masa antes de la inyección que permita que la composición pueda administrarse con facilidad y, en algunas realizaciones, es eficaz para proporcionar un perfil de liberación controlada deseado de un agente biológicamente activo desde el material implantado. Debido a que los polímeros líquidos son líquidos a temperatura ambiente, permiten el uso de concentraciones más bajas del disolvente biocompatible en la composición para proporcionar una formulación inyectable, comparado con composiciones de polímero/disolventes preparadas con polímeros sólidos.

15 Los ejemplos no limitantes de polímeros líquidos adecuados según la invención incluyen copolímeros de DL-lactida y  $\epsilon$ -caprolactona con proporciones molares de lactida/caprolactona que varían de aproximadamente 75/25 a aproximadamente 50/50, y opcionalmente con viscosidades inherentes, determinadas en una disolución 0,10 g/dl de hexafluoroisopropanol (HFIP) a 25 °C, de aproximadamente 0,06 a aproximadamente 0,38 dl/g de copolímeros de lactida y carbonato de trimetileno, tales como poli(DL-lactida-co-carbonato de trimetileno) 75/25. En general, los polímeros líquidos y las composiciones de polímeros líquidos de la invención pueden tener una viscosidad inherente, determinada en una disolución 0,10 g/dl de hexafluoroisopropanol a 25 °C, de 0,05 a 0,50 dl/g.

20 En realizaciones de la composición, el polímero líquido biodegradable es un copolímero de dos monómeros que tiene una proporción molar de aproximadamente 75/25 a aproximadamente 25/75, con una proporción preferida de aproximadamente 50/50, y un peso molecular promedio de entre 5.000 daltons y 25.000 daltons, preferiblemente entre 15.000 daltons y 25.000 daltons, y más preferiblemente entre 20.000 y 25.000 daltons. El peso molecular del polímero líquido biodegradable puede ser de aproximadamente 8.000 daltons, aproximadamente 14.000 daltons, 15.000 daltons, 22.000 daltons, o 25.000 daltons, tal como se ejemplifica en los ejemplos que aparecen a continuación.

30 Otros ejemplos de polímeros líquidos adecuados de la invención incluyen poliésteres líquidos biodegradables con al menos aproximadamente 50 % de restos lactida (incluyendo DL-lactida), al menos aproximadamente 55 % de restos lactida, al menos aproximadamente 60 % de restos lactida, al menos aproximadamente 65 % de restos lactida, al menos aproximadamente 70 % de restos lactida, o al menos aproximadamente 75 % de restos lactida. Otros ejemplos de polímeros líquidos adecuados de la invención incluyen poliésteres líquidos biodegradables con restos de comonómeros seleccionados de caprolactona, carbonato de trimetileno y sus combinaciones en una cantidad mayor que aproximadamente 5 % y menor que aproximadamente 50 %, menor que aproximadamente 45 % de dichos restos, menor que aproximadamente 40 % de dichos restos, menor que aproximadamente 35 % de dichos restos, menor que aproximadamente 30 % de dichos restos, o menor que aproximadamente 25 % de dichos restos. Otras realizaciones incluyen poliésteres líquidos de DL-lactida: $\epsilon$ -caprolactona aproximadamente 75:25, y DL-lactida:carbonato de trimetileno 75:25.

45 Los poliésteres líquidos biodegradables de la invención también se caracterizan porque tienen al menos un grupo terminal de ácido carboxílico. Además, los poliésteres presentan una proporción de unidades monoméricas a grupos terminales de ácido carboxílico que está entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 90:1, entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 90:1, entre aproximadamente 15:1 y aproximadamente 90:1, entre aproximadamente 20:1 y aproximadamente 90:1, entre aproximadamente 30:1 y aproximadamente 80:1, entre aproximadamente 40:1 y aproximadamente 70:1, entre aproximadamente 50:1 y aproximadamente 60:1, o aproximadamente 55:1. Como alternativa, la proporción de unidades monoméricas a grupos terminales de ácido carboxílico puede ser menor que aproximadamente 90:1, menor que aproximadamente 80:1, menor que aproximadamente 70:1, menor que aproximadamente 60:1, o menor que aproximadamente 55:1. La proporción de unidades monoméricas a grupos terminales de ácido carboxílico varía desde cualquier proporción de números enteros a cualquier otra proporción de números enteros dentro del intervalo de aproximadamente 5:1 a

aproximadamente 90:1.

Los polímeros líquidos de la invención tienen un peso molecular adecuado para lograr la característica de ser líquidos. En particular, el peso molecular de los polímeros es de 5.000 daltons a 25.000 daltons, de 10.000 daltons a 25.000 daltons, de 8.000 daltons a 25.000 daltons, de 15.000 daltons a 25.000 daltons, o de 20.000 a 25.000 daltons. El peso molecular de los polímeros también puede estar entre 5.000 daltons y 11.000 daltons, entre 6.000 daltons y 10.000 daltons, entre 7.000 daltons y 9.000 daltons, o 8.000 daltons. El peso molecular del polímero líquido biodegradable puede ser aproximadamente 8.000 daltons, 14.000 daltons, 15.000 daltons, 22.000 daltons, o 25.000 daltons, tal como se ejemplifica en los ejemplos que aparecen a continuación. El peso molecular del polímero puede variar desde cualquier número de daltons a cualquier otro número de daltons dentro del intervalo de 5.000 daltons a 25.000 daltons. Además, los polímeros líquidos de la invención pueden tener un valor de polidispersión de aproximadamente 1,30 a aproximadamente 2,50, de aproximadamente 1,35 a aproximadamente 2,25, o de aproximadamente 1,40 a aproximadamente 2,00.

Los disolventes que pueden usarse según la invención no son tóxicos y pueden ser disolventes hidrófilos o hidrófobos, o pueden ser una combinación de disolventes hidrófilos, disolventes hidrófobos, o disolventes hidrófilos e hidrófobos, dependiendo del perfil de liberación deseado y de la solubilidad del polímero y/o agente biológicamente activo en la composición de polímero/disolvente. Los disolventes orgánicos biocompatibles hidrófilos adecuados que pueden usarse según la presente invención tienen una solubilidad en agua del 10 % o mayor en peso del disolvente en agua. Los ejemplos de disolventes orgánicos biocompatibles hidrófilos incluyen amidas, tales como N-metil-2-pirrolidona (NMP), 2-pirrolidona, N-etil-2-pirrolidona, N-ciclohexil-2-pirrolidona, N-hidroxi-etil-2-pirrolidona, dimetilacetamida y dimetilformamida; ácidos, tales como ácido acético y ácido láctico; alcoholes, tales como etanol y propanol; ésteres de ácidos monobásicos, tales como lactato de metilo, lactato de etilo y acetato de metilo; éter alcoholes, tales como dietilenglicol monometil éter, glicofurol, glicerol formal e isopropilidenglicerol (Solketal); sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo; lactonas, tales como  $\epsilon$ -caprolactona y butirilactona; alcoholes polihidroxílicos, tales como propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y 1,3-butilenglicol; ésteres de alcoholes polihidroxílicos, tales como metoxipropilenglicol, acetona y metil etil cetona; y éteres, tales como tetrahydrofurano.

Los disolventes orgánicos biocompatibles hidrófobos adecuados que pueden usarse según la presente invención tienen una solubilidad en agua menor que 10 % en peso del disolvente en agua. Los ejemplos de disolventes orgánicos biocompatibles hidrófobos incluyen ésteres de ácidos mono-, di- y tricarbónicos, tales como acetato de etilo, butirato de etilo, oleato de etilo, palmitato de isopropilo, palmitato de etilo, palmitato de metilo, miristato de isopropilo, malonato de dietilo, succinato de dietilo, adipato de dimetilo, succinato de dimetilo, sebacato de dibutilo, triacetina, citrato de trietilo, tributirina, citrato de acetiltri-etilo, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltri-hexilo, citrato de butiriltri-hexilo, y citrato de tributilo; ésteres de los ácidos caprílico y/o cáprico con glicerol o alquilenglicerol, tales como MIGLYOL 810 o 812 (SASOL GERMANY GMBH) (triglicéridos caprílicos/cápricos), MIGLYOL 818 (triglicérido caprílico/cáprico/linoleico), MIGLYOL 829 (triglicérido caprílico/cáprico/succínico), y MIGLYOL 840 (caprato/dicaprilato de propilenglicol); alcoholes aromáticos, tales como alcohol bencílico; ésteres de ácidos aromáticos, tales como benzoato de etilo y benzoato de bencilo; ésteres de ácido carbónico, tales como carbonato de propileno y carbonato de dimetilo; amidas, tales como N,N-dietiltoluamida, N-dodecil-2-pirrolidona, N-octil-2-pirrolidona, N-metil-2-caprolactama, y N-dodecilcaprolactama; ácidos grasos, tales como ácido heptanoico y ácido oleico; y aceites, tales como aceite de sésamo, aceite de cacahuete y aceite de ricino.

El disolvente orgánico generalmente se añade a las composiciones en una proporción que varía de aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 % en peso, de aproximadamente 15 % a aproximadamente 65 % en peso, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 60 % en peso, de aproximadamente 25 % a aproximadamente 55 % en peso, de aproximadamente 25 % a aproximadamente 50 % en peso, de aproximadamente 25 % a aproximadamente 45 % en peso, de aproximadamente 25 % a aproximadamente 40 % en peso, o de aproximadamente 25 % a aproximadamente 35 % en peso, con relación al peso total de la composición. En otras realizaciones, la cantidad de disolvente en las composiciones de la invención puede variar desde cualquier porcentaje de número entero a cualquier otro porcentaje de número entero dentro del intervalo de aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 % en peso. La concentración del disolvente permite que el nivel del polímero líquido en la composición varíe de aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 % en peso, de aproximadamente 15 % a aproximadamente 85 % en peso, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 % en peso, de aproximadamente 25 % a aproximadamente 75 % en peso, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 % en peso, de aproximadamente 35 % a aproximadamente 65 % en peso, de aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 % en peso, de aproximadamente 45 % a aproximadamente 55 % en peso con relación a la composición global. En otras realizaciones, la cantidad de polímero líquido en las composiciones de la invención puede variar desde cualquier porcentaje de número entero a cualquier otro porcentaje de número entero dentro del intervalo de aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 % en peso. En una realización, la composición de polímeros líquidos puede comprender entre aproximadamente 20 % en peso y aproximadamente 40 % en peso de poliéster líquido biodegradable, entre aproximadamente 40 % en peso y aproximadamente 60 % en peso de disolvente orgánico biocompatible y, opcionalmente, entre aproximadamente 10 % en peso y aproximadamente 30 % en peso del agente farmacéutico activo. Las concentraciones de polímeros líquidos/disolvente permiten que las composiciones de polímeros líquidos/disolvente se inyecten con facilidad con jeringas convencionales y agujas de calibre pequeño (por ejemplo, calibre de aproximadamente 18-26). Las composiciones de la invención pueden administrarse al cuerpo de un sujeto humano u otro animal, tal como un perro, un gato, un caballo, una vaca, una cabra, una oveja o un cerdo.



La composición de polímero líquido y disolvente orgánico con un agente farmacéutico activo puede aplicarse o inyectarse al cuerpo de un sujeto o sobre un objeto (por ejemplo, malla, catéter, un tornillo, placa, clavo, varilla, grapa, esponja, etc.) usando un dispositivo, tal como una jeringa o una aguja. Un dispositivo con la composición sobre él puede colocarse dentro del cuerpo del sujeto. Las vías de inyección adecuadas incluyen, pero no se limitan a cualquier vía parenteral, tal como las vías subcutánea, intramuscular e intradérmica. Otras vías de administración incluyen, pero no se limitan a la administración tópica o la administración sublingual (tal como sobre una película o un sistema similar). Después de la inyección o el uso, el disolvente orgánico se disipa para dejar un bolo líquido de polímero y agente farmacéutico activo. El componente de polímero líquido de las composiciones de polímero/disolvente implantadas de la invención fluirán y rellenarán los huecos dejados por el disolvente orgánico a medida que se disipa del material implantado. El material de polímero líquido implantado permanece como un líquido con una consistencia fluctuante (fluida), de modo que sigue siendo móvil y comprimible y gradualmente se biodegrada en el cuerpo del sujeto a lo largo del tiempo. Debido a que el polímero líquido no es soluble en fluidos corporales o agua, el bolo dentro del tejido corporal no se disipa mediante disolución en un fluido corporal, sino que permanece como una masa cohesionada.

Las composiciones de polímeros líquidos/disolvente pueden usarse como composiciones de liberación controlada para proporcionar un sistema de administración, en el que un fármaco u otro agente biológicamente activo se añade a la composición de polímeros líquidos/disolvente para formar una composición farmacéutica de polímeros líquidos antes de la inyección u otra vía de administración al cuerpo. Tras la exposición al fluido corporal, el disolvente orgánico se disuelve o se disipa en el fluido acuoso del tejido para dejar el polímero líquido más viscoso para la liberación del agente activo encapsulado o atrapado. El implante de polímeros líquidos formado a partir de las composiciones de la presente invención por la disolución o la disipación del disolvente puede usarse para controlar la liberación de agentes biológicamente activos con un estallido inicial bajo y una liberación extendida del fármaco.

Se ha descubierto que las composiciones farmacéuticas de polímeros líquidos de la invención liberan los fármacos en un paciente a lo largo de un periodo de tiempo sorprendentemente largo, liberan una cantidad total del fármaco sorprendentemente alta y permiten la modulación de los perfiles de estallido iniciales para lograr un estallido inicial alto o bajo, según se desee. En diversas realizaciones, un agente farmacéutico activo en una composición farmacéutica de polímeros líquidos de la invención se libera en un paciente, por ejemplo, según se determina midiendo los niveles en suero de sangre del agente en un paciente durante más de tres días, más de una semana, más de dos semanas, más de tres semanas, más de cuatro semanas, más de un mes, más de dos meses, más de tres meses, más de cuatro meses, más de cinco meses, más de seis meses, más de nueve meses o más de un año. Estos niveles de agente puede ser unos niveles que tengan un efecto farmacológico o terapéutico.

También se describe un método para tratar, proporcionar una terapia para curar o prevenir una enfermedad, un trastorno u otra afección mediante la administración de una composición farmacéutica de polímeros líquidos que comprende un agente farmacéutico activo, según se describe con detalle en otro punto en la presente. Estos métodos pueden usarse para tratar, proporcionar una terapia para curar o prevenir infecciones microbianas o cualquier otra infección por un patógeno, trastornos autoinmunitarios, alergias, inflamaciones, cánceres, trastornos endocrinos, trastornos metabólicos, trastornos neurológicos, trastornos psicológicos, trastornos cardiovasculares o cualquier otra enfermedad, trastorno u otra afección tratada mediante los agentes farmacéuticos activos descritos en la presente.

Los agentes farmacéuticos activos (por ejemplo, fármacos) que son adecuados para la presente solicitud son agentes biológicamente activos que proporcionan un efecto biológico y que actúan local o sistémicamente en el tratamiento, la terapia, la cura y/o la prevención de una enfermedad, un trastorno u otra afección. Los ejemplos de fármacos incluyen, sin limitación, antimicrobianos, antiinfecciosos, fármacos antiparasitarios, tales como avermectinas, antígenos, antialérgicos, agentes antiinflamatorios esteroideos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes antitumorales, fármacos anticancerosos, descongestionantes, mióticos, anticolinérgicos, simpatomiméticos, sedantes, hipnóticos, energizantes psíquicos, tranquilizantes, agentes endocrinos/metabólicos, hormonas, agonistas de GLP-1, esteroides androgénicos, estrógenos, agentes progestacionales, agonistas y antagonistas de LHRH, somatotropinas, antagonistas de narcóticos, agentes humorales, prostaglandinas, analgésicos, antiespasmódicos, antimaláricos, antihistaminas, agentes cardioactivos, antes antiparkinsonianos, agentes antihipertensores, vacunas, antivíricos, antipsicóticos, inmunosupresores, anestésicos, antifúngicos, antiproliferativos, anticoagulantes, antipiréticos, antiespasmódicos, factores de crecimiento, factores de adhesión celular, citoquinas, modificadores de la respuesta biológica y agentes nutricionales.

El fármaco puede ser, por ejemplo, un compuesto orgánico de molécula pequeña o un polímero, tal como un material de péptido, un polipéptido, una proteína, ADN o ARN. El fármaco de molécula pequeña puede ser un fármaco hidrófobo, tales como corticosteroides, tales como prednisona, prednisolona, beclometasona, fluticasona, metilprednisona, clobetasol, triamcinolona, clobetasol, halobetasol, y dexametasona; medicaciones de azol, tales como metronidazol, fluconazol, cetoconazol, itraconazol, miconazol, dimetridazol, secnidazol, ornidazol, tinidazol, carnidazol, y panidazol; esteroides sexuales, tales como testosterona, estrógenos, tales como estradiol, y progestinas, incluyendo sus ésteres; fármacos de estatina, tales como atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, y rosuvastatina; y fármacos antiandrógenos, tales como abiraterona, galeterona, orteronel, y enzalutamida, y las sales, ésteres, complejos, profármacos y análogos de los anteriores.

Los ejemplos de fármacos de péptidos y poliméricos que son adecuados para la presente solicitud incluyen degarelix, abaloparatida, leuprolida (leuprorelina), exenatida, liraglutida, albiglutida, dulaglutida, insulina basal, octreotida, goserelina, triptorelina, nafarelina, buserelina, histrelina, deslorelina, ganirelix, abarelix, cetorelix, teverelix, lanreotida, carfilzomib, hormona de crecimiento humana, interferón-alfa, interferón-beta, interferón-gamma, interleuquina, calcitonina, péptidos liberadores de la hormona de crecimiento, péptidos similares al glucagón, factor estimulante de colonias de granulocitos, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento similar a la insulina, factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento de fibroblastos, proteína morfogénica ósea, eritropoyetina, poli-L-ácido láctico (PLLA), y sus sales, ésteres, complejos, profármacos y análogos.

Los ejemplos de fármacos adicionales específicos que pueden utilizarse incluyen fármacos de molécula pequeña hidrófilos e hidrófobos, tales como tartrato de rivastigmina, cisplatino, carboplatino, paclitaxel, rapamicina, tacrolimus (fujimicina), bortezomib, trametinib, metotrexato, riociguat, macitentan, sumatriptano, anastrozol, fulvestranto, exemestano, misoprostol, hormona estimulante del folículo, axitinib, paricalcitol, pomalidomida, dustasterida, doxiciclina, doxorubicina, ciprofloxacina, quinolona, ivermectina, eprinomectina, doramectina, leflunomida, teriflunomida, haloperidol, diazepam, risperidona, olanzapina, amisulprida, aripiprazol, asenapina, clozapina, iloperidona, lurasidona, paliperidona, quetiapina, ziprasidona, bupivacaína, lidocaína, ropivacaína, naltrexona, fentanilo, buprenorfina, butorfanol, loperamida, afamelanotida (melanotano I), melanotano II, fingolimod, y sus sales, complejos, profármacos y análogos.

Un fármaco adecuado que puede utilizarse en la presente invención es la testosterona o uno de sus ésteres que incluyen, pero no se limitan a undecanoato de testosterona, también conocido como undecilato de testosterona. El undecanoato de testosterona es un éster de la hormona testosterona usado en la terapia de sustitución de andrógenos, principalmente para el tratamiento del hipogonadismo masculino. El undecanoato de testosterona también puede usarse como anticonceptivo masculino. Tal como se sabe y se ha descrito previamente en la técnica, el undecanoato de testosterona puede administrarse a hombres mayores de 18 años como una dosis inicial de 750 mg, 3 ml, seguida de otra dosis intramuscular de 750 mg, 3 ml, después de cuatro semanas, y de otras dosis de 750 mg, 3 ml, intramusculares cada diez semanas después. Otras realizaciones de la invención incluyen composiciones farmacéuticas de polímeros líquidos de testosterona o undecanoato de testosterona y su uso en el tratamiento de la deficiencia en andrógenos, en particular el hipogonadismo masculino, mediante la administración a un sujeto que tiene una deficiencia en andrógenos, tal como un hombre que tiene hipogonadismo, en cantidades y programas de dosificación descritos anteriormente y a través de vías de administración, tal como se describen en otro punto en la presente.

Otro fármaco adecuado que puede utilizarse en la presente invención es la hormona degarelix o uno de sus ésteres, tales como acetato de degarelix. El degarelix y sus ésteres pueden usarse en el tratamiento hormonal del cáncer de próstata. Tal como se sabe y se ha descrito previamente en la técnica, el degarelix puede administrarse a pacientes con carcinoma de próstata avanzado dependiente de hormonas como un conjunto inicial de dos dosis subcutáneas de 120 mg (es decir, un total de 240 mg), seguidas de una dosis subcutánea de 80 mg cada 28 días después. Otras realizaciones de la invención incluyen composiciones farmacéuticas de polímeros líquidos de degarelix o sus ésteres y su uso en el tratamiento del cáncer (incluyendo el cáncer de próstata y de mama), endometriosis, fibroides uterinos, o pubertad precoz central ("central precocious puberty", CPP), mediante la administración a un paciente que lo necesita en cantidades y programas de dosificación descritos anteriormente y a través de vías de administración, tal como se describen en otro punto en la presente. Por ejemplo, las composiciones de polímeros líquidos que contienen degarelix pueden usarse para tratar el cáncer de próstata mediante la administración a un hombre que padezca carcinoma de próstata avanzado dependiente de hormonas.

Otro fármaco adecuado que puede utilizarse en la presente invención es la abaloparatida. La abaloparatida es un fármaco análogo de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea ("parathyroid hormone-related protein", PTHrP) que ha atraído interés como tratamiento potencial para la osteoporosis. Al igual que el fármaco relacionado teriparatida, pero a diferencia de los bisfosfonatos, la abaloparatida es un agente anabólico (es decir, de crecimiento óseo). Tal como se sabe y se ha descrito previamente en la técnica, las formulaciones inyectables por vía transdérmica y subcutánea de abaloparatida actualmente están en desarrollo clínico. Otras realizaciones de la invención incluyen composiciones farmacéuticas de polímeros líquidos de abaloparatida y su uso en el tratamiento de la osteoporosis, mediante la administración a un paciente que padece osteoporosis en cantidades y programas de dosificación y a través de vías de administración, tal como se describen en otro punto en la presente.

Otro fármaco adecuado que puede utilizarse en la presente invención es el acetato de leuprolida, una sal del análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (también conocida como agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante, LHRH) leuprolida (también conocida como leuprorelina). El acetato de leuprolida ha encontrado ciertos usos en el tratamiento de diversas formas de cáncer, en particular cánceres de próstata y de mama, así como en la endometriosis, fibroides uterinos y CPP. Tal como se sabe y se ha descrito previamente en la técnica, el tratamiento del cáncer de próstata avanzado con acetato de leuprolida puede consistir en dosis intramusculares de 7,5 mg administradas cada mes, dosis intramusculares de 22,5 mg administradas cada tres meses, dosis intramusculares de 30 mg administradas cada cuatro meses, o dosis intramusculares de 45 mg administradas cada seis meses. Tal como se sabe y se ha descrito previamente en la técnica, el tratamiento de la endometriosis con acetato de leuprolida puede consistir en dosis intramusculares de 3,75 mg administradas cada

meses durante hasta seis meses, o dos dosis de 11,25 mg administradas a intervalos de tres meses. Tal como se sabe y se ha descrito previamente en la técnica, el tratamiento de los fibroides uterinos con acetato de leuprolida puede consistir en dosis intramusculares de 3,75 mg administradas cada mes durante hasta tres meses, o una única dosis intramuscular de 11,25 mg. Otras realizaciones de la invención incluyen composiciones farmacéuticas de polímeros líquidos de leuprolida o sus ésteres y su uso en el tratamiento del cáncer (incluyendo el cáncer de próstata y de mama), endometriosis, fibroides uterinos, o CPP, mediante la administración a un paciente que lo necesita en cantidades y programas de dosificación descritos anteriormente y a través de vías de administración, tal como se describen en otro punto en la presente.

La concentración del agente farmacéutico activo en las composiciones de la invención depende del fármaco que se incluye en la composición, y puede variar del 0,1 % al 60 % en peso de la composición o mayor. Generalmente, la concentración del agente en la composición está entre 10 % y 50 % en peso de la composición, tal como entre 20 % y 40 % en peso de la composición. En otras realizaciones, la cantidad del agente farmacéutico activo en las composiciones de la invención puede variar desde cualquier porcentaje de número entero a cualquier otro porcentaje de número entero dentro del intervalo de aproximadamente 1 % a aproximadamente 60 % en peso.

Debido a que una característica beneficiosa de las composiciones descritas en la presente es una liberación extendida mejorada de un agente farmacéutico activo, la cantidad del agente farmacéutico activo será adecuada para un tratamiento a largo plazo con el agente según los marcos de tiempo descritos en la presente. Otras realizaciones de la invención incluyen formulaciones de dosificación unitaria de la composición farmacéutica de polímeros líquidos que incluyen la composición de polímeros líquidos como se describe en la presente con una cantidad de un agente farmacéutico activo adecuado para la liberación extendida. Por ejemplo, estas formulaciones de dosificación unitaria pueden incluir el agente farmacéutico suficiente para el tratamiento de un paciente durante más de tres días, más de una semana, más de dos semanas, más de tres semanas, más de cuatro semanas, más de un mes, más de dos meses, más de tres meses, más de cuatro meses, más de cinco meses, más de seis meses, más de nueve meses o más de un año. Las composiciones pueden administrarse repetidamente según sea necesario (por ejemplo, cada mes, cada tres meses, cada seis meses, etc.).

El agente farmacéutico activo puede estar en forma de un líquido o un sólido finamente dividido que se disuelve o se dispersa en la composición de polímeros líquidos/disolvente. El agente se incorpora en la composición en una cantidad suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado, el perfil de liberación deseado y el periodo de liberación deseado. No existe un límite superior crítico en la cantidad de agente que se dispersa o se disuelve en la disolución de polímeros líquidos/disolvente, con la condición de que la disolución tenga una viscosidad de fluido aceptable para la inyección a través de una aguja de jeringa de calibre convencional o pequeño (por ejemplo, calibre de 18-26). El límite inferior de la cantidad de agente incorporado en la disolución de polímeros líquidos/disolvente depende de la actividad del agente, la tasa de liberación necesaria para lograr el nivel terapéutico deseado y la longitud de tiempo del tratamiento. Pueden incorporarse agentes farmacéuticos activos solubles e insolubles en el sistema de polímeros líquidos/disolvente.

Las composiciones de polímeros líquidos/disolvente que comprenden un agente farmacéutico activo según la presente invención pueden ser, de modo apropiado, una "disolución" o una "suspensión" del agente farmacéutico activo en el disolvente. En particular, debe entenderse que, aunque el polímero líquido está disuelto en el disolvente, el agente farmacéutico activo puede estar disuelto en el disolvente (como en una disolución) o puede formar partículas sólidas suficientemente grandes para su suspensión y sedimentación como parte de una mezcla heterogénea (como en una suspensión).

Las composiciones pueden incluir diversos adyuvantes o aditivos, tales como colorantes, diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes.

Otra realización de la invención es un sistema de administración según la reivindicación 13 que incluye un componente de jeringa, un componente de formulación y un agente farmacéutico activo. El componente de formulación es una composición de polímeros líquidos según la reivindicación 1. En esta realización, el componente de formulación y el agente farmacéutico activo están contenidos dentro del componente de jeringa. El componente de jeringa puede ser una única jeringa que contiene el componente de formulación y el agente farmacéutico activo, e incluye, sin limitación, una jeringa de mezclado o una jeringa de cámara dual configurada para mezclar las composiciones contenidas dentro de cada cámara (por ejemplo, un componente de formulación y un agente farmacéutico activo) antes de la administración a un sujeto.

Como alternativa, el componente de jeringa puede ser un sistema de dos jeringas, en el que una primera jeringa del sistema de dos jeringas contiene el componente de formulación, y una segunda jeringa del sistema de dos jeringas contiene el agente farmacéutico activo. En esta realización, antes de la administración, la primera y la segunda jeringa cooperan para permitir la mezcla del componente de formulación y el agente farmacéutico activo, que entonces pueden administrarse a un paciente mediante inyección.

Otras realizaciones de la invención incluyen composiciones farmacéuticas de polímeros líquidos, según se describe en la presente, que incluyen, por ejemplo, cuando el agente farmacéutico activo se selecciona del grupo de testosterona, degarelix, abaloparatida, leuprolida y sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el

tratamiento de trastornos que en la presente se describen como tratables mediante el agente farmacéutico activo en la composición.

5 Las composiciones farmacéuticas de polímeros líquidos adecuadas para su uso en la presente invención pueden esterilizarse en la fase final para la administración a un animal y, en particular, para la administración a un ser humano. La esterilización final puede lograrse, como ejemplo no limitante, mediante esterilización con haces de electrones o mediante otros métodos conocidos por los expertos en la técnica.

10 Los inventores han descubierto que la tasa de liberación de un fármaco desde una composición de polímeros líquidos según la reivindicación 1 proporciona una liberación extendida de los fármacos marcadamente mejorada después de la administración del sistema de administración al cuerpo de un animal. Como se describe a continuación en los ejemplos, la duración de la liberación se extiende marcadamente más allá de la obtenida cuando se utiliza un sistema de administración de polímeros líquidos similar que se diferencia en la identidad del grupo terminal iniciador del polímero líquido biodegradable.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1: Composiciones de ensayo de la técnica anterior

15 Se preparó un polímero líquido de DL-lactida/caprolactona 50/50 como se describe en el ejemplo 1 de la patente de EE. UU. n.º 8.187.640. El polímero se fabricó usando dodecanol como iniciador. Este polímero se combinó con el disolvente N-metil-2-pirrolidona (NMP) (véase, por ejemplo, el ejemplo 3, 4 o 5 de la patente '640) en concentraciones iguales para proporcionar una composición sin fármaco que se usó como control en el posterior estudio.

20 Se prepararon cinco composiciones de ensayo diferentes sustancialmente como se describió anteriormente y usando testosterona como el fármaco de ensayo. Las primeras cuatro composiciones de ensayo (composiciones de ensayo 1 a 4, respectivamente) varían entre sí por las proporciones de polímero líquido, disolvente y fármaco. La composición de ensayo 1 contiene 40 % de testosterona, 35 % del polímero líquido, y 25 % del disolvente de NMP. La composición 2 contiene 20 % de testosterona, 40 % del polímero líquido, y 40 % del disolvente de NMP. La composición 3 contiene 40 % de testosterona, 35 % del polímero líquido, y 25 % del disolvente de NMP. La composición 4 contiene 20 % de testosterona, 40 % del polímero líquido, y 40 % del disolvente de NMP. La composición de ensayo 5 difiere en la composición del polímero líquido. Mientras que la composición control y las composiciones de ensayo 1 a 4 utilizan un polímero líquido que es 50 % de DL-lactida y 50 % de  $\epsilon$ -caprolactona, la composición de ensayo 5 contiene un polímero líquido que es 75 % de DL-lactida y 25 % de  $\epsilon$ -caprolactona, iniciado con dodecanol. La composición de ensayo 5 contiene 40 % de testosterona, 40 % del polímero líquido, y 20 % del disolvente de NMP.

Ejemplo 2: Perfiles de liberación desde composiciones de la técnica anterior

35 Ratas macho castradas se dividieron en 6 grupos, que se ensayaron con la composición control y las composiciones de ensayo 1 a 5, según se describe en el ejemplo 1. De modo más específico, cada rata recibió una inyección subcutánea de 100 mg/kg de equivalente de testosterona de la composición apropiada; los animales control recibieron aproximadamente 10 mg de la composición apropiada. Se midieron los niveles en suero de testosterona a intervalos a lo largo de un periodo de 70 días. Los resultados se muestran en la figura 1.

40 Tal como se muestra en la figura 1, no se detectaron niveles en suero de testosterona en las ratas que recibieron la composición control que contiene el polímero y el disolvente, pero que carece de testosterona (figura 1 (♦)). Los niveles de testosterona para cada una de las 5 composiciones de ensayo fueron similares a lo largo del estudio (figura 1: composición de ensayo 1 (■), composición de ensayo 2 (▲), composición de ensayo 3 (×), composición de ensayo 4 (-), y composición de ensayo 5 (●)). Cada uno de los grupos de ensayo mostró un pico de liberación en estallido inicial en el nivel de testosterona poco después de la inyección y, después de 14 días, la cantidad de fármaco liberada disminuyó rápidamente hasta el día 21, sin detectarse prácticamente testosterona para el día 30.

45 Ejemplo 3: Composiciones de la invención que contienen testosterona

50 Se prepararon polímeros líquidos de DL-lactida/caprolactona 75/25 (75 % de DL-lactida y 25 % de  $\epsilon$ -caprolactona) usando métodos sustancialmente similares a los descritos en el ejemplo 1 de la patente de EE. UU. n.º 8.187.640 excepto que, en lugar del dodecanol, se usó ácido glicólico como iniciador del polímero, lo cual produce polímeros que tienen grupos terminales de ácido carboxílico que no están descritos en la patente '640. Estos polímeros se combinaron con un disolvente (NMP) en concentraciones iguales para proporcionar una composición de polímeros/disolvente sin fármaco.

Brevemente, para producir los polímeros líquidos de la invención descritos en este ejemplo 3 y/o como se describen en los siguientes ejemplos que aparecen a continuación, que tienen un peso molecular medio ponderado diana de 8 kDa, 15 kDa, 22 kDa o 25 kDa, se usó el siguiente proceso.

55 Se montó un reactor de vidrio de 500 ml de 2 partes equipado con una entrada de nitrógeno, un agitador suspendido

con una guía de mezclado capaz de someterse al vacío, y una salida de vacío que conduce a una trampa de vacío y una bomba de vacío, y se colocó en un baño de aceite. El baño de aceite se ajustó a 100 °C y el reactor se colocó al vacío para retirar cualquier humedad residual.

- 5 Para producir un polímero líquido con un peso molecular medio ponderado diana de 8 kDa, se pesaron 316,46 gm (2,20 mol) de DL-lactida, 83,54 gm (0,73 mol) de  $\epsilon$ -caprolactona, y 11,6 gm (0,1525 mol) de ácido glicólico. Para producir un polímero líquido con un peso molecular promedio diana de 15 kDa, se pesaron 395,6 gm (2,7 mol) de DL-lactida, 52,2 gm (0,91 mol) de  $\epsilon$ -caprolactona, y 5,1 gm (0,07 mol) de ácido glicólico. Para producir un polímero líquido con un peso molecular promedio de 15 kDa, se pesaron 316,8 g (2,2 mol) de DL-lactida, 83,4 g (0,73 mol) de  $\epsilon$ -caprolactona, y 5,8 g (0,08 mol) de ácido glicólico. Para producir un polímero líquido con un peso molecular promedio de 25 kDa, se pesaron 395,3 g (2,7 mol) de DL-lactida, 104,5 g (0,91 mol) de  $\epsilon$ -caprolactona, y 4,0 g (0,05 mol) de ácido glicólico. Se hace notar que las cantidades de polímero e iniciador mostradas en este ejemplo son ilustrativas y las cantidades exactas de polímero e iniciador pueden variar ligeramente cuando se emplean diferentes lotes de polímero. Los cálculos usados para lograr un peso molecular promedio deseado o diana están dentro de las capacidades de los expertos en la técnica.
- 15 Para cada composición de polímeros, el vacío en el reactor se rompió con nitrógeno, y el reactor se cargó con DL-lactida, ácido glicólico y  $\epsilon$ -caprolactona a través de un embudo de vidrio. Se encendió el agitador a 10-50 rpm, el baño de aceite se ajustó a 160 °C, y el sistema se purgó al vacío y se volvió a enjuagar con nitrógeno tres veces. Después, el reactor se dejó bajo una ligera purga de nitrógeno.

- 20 Se preparó una disolución de catalizador pesando aproximadamente 0,3 gm de 2-etilhexanoato de estaño(II) (octoato estañoso) en un matraz volumétrico de 10 ml y diluyendo hasta la marca con tolueno anhidro. Para el polímero de 8 kDa, se calculó que la cantidad necesaria para añadir octoato estañoso al 0,03 % en peso basándose en el peso de los monómeros era de 0,12 g (4 ml) para inyectar. Para los polímeros de 15 kDa y 22 kDa, se calculó que la cantidad necesaria para añadir octoato estañoso al 0,03 % en peso basándose en el peso de los monómeros era de 0,15 g (5 ml) para inyectar. Los cálculos de los catalizadores usados para lograr un peso molecular promedio deseado o diana están dentro de las capacidades de los expertos en la técnica.
- 25

- Para todas las composiciones de polímeros descritas en este ejemplo y posteriores, cuando los monómeros se fundieron y el baño de aceite alcanzó 160 °C, el catalizador se inyectó a través de una jeringa equipada con una aguja de 20 g de punta roma de 15,24 cm (6 pulgadas) con agitación. Una pulgada equivale a 2,54 cm. La reacción de polimerización continuó durante 16-18 horas. Después de que transcurriera el tiempo de reacción apropiado, la trampa de vacío se sumergió en un baño de hielo y se cerró la entrada de nitrógeno. Se aplicó el vacío lentamente a la mezcla de reacción agitada durante 4-6 horas, con un vacío final de -22 a -25 pulg. Hg. El monómero sin reaccionar se recogió en la trampa de vacío. Después de que transcurriera el tiempo apropiado, se detuvo el vacío, el reactor se purgó con nitrógeno, se retiró el baño de aceite, y el polímero líquido se vertió en un recipiente de vidrio o PYREX® (vidrio de borosilicato de plástico de baja expansión térmica) y se enfrió. El rendimiento fue de aproximadamente 85 % para todas las composiciones de polímeros.
- 30
- 35

Se determinó el peso molecular medio ponderado de los polímeros mediante cromatografía de permeación de gases (GPC) con un detector de índice refractario (por ejemplo, Agilent 1260 Infinity Quaternary LC con el detector de índice refractario Agilent G1362A).

- 40 Para producir diversas formulaciones de la invención usando polímeros, disolvente y fármaco, en general se usó el siguiente procedimiento. El polímero producido como se analizó anteriormente se pesó en una jarra de polipropileno y se añadió N-metil-2-pirrolidona (NMP) (o en la siguiente composición C, la mezcla indicada de NMP y benzoato de bencilo) al polímero líquido. La mezcla se calentó en una estufa para ayudar a la disolución y/o dispersión de la NMP en el polímero. Una disolución homogénea completa requirió un mezclado con SPEEDMIXER™ (es decir, un mezclador de alta velocidad; FlackTek, Landrum, SC) o un molino de rodillos. La disolución resultante fue un polímero líquido viscoso, pero más fluido, que, en ese momento, era una composición de polímeros/disolvente sin fármaco. El ingrediente farmacéutico activo (fármaco) (por ejemplo, testosterona, cipionato de testosterona, undecanoato de testosterona, remitiéndose esto al ejemplo 3 y también a los siguientes ejemplos 5, 7 y 13) se añadió a la disolución de polímeros y se mezcló hasta que se dispersó de modo homogéneo.
- 45

- 50 Se prepararon tres composiciones de ensayo diferentes usando este nuevo polímero líquido como se describió anteriormente y usando testosterona como el fármaco de ensayo. La composición de ensayo A contenía un polímero líquido con un peso molecular de 8 kDa y presentaba una composición de 30 % del polímero líquido, 30 % del disolvente NMP, y 40 % de testosterona. La composición de ensayo B contenía un polímero líquido con un peso molecular de 22 kDa y presentaba una composición de 30 % del polímero líquido, 30 % del disolvente NMP, y 40 % de testosterona. La composición de ensayo C contenía un polímero líquido con un peso molecular de 15 kDa y presentaba una composición de 30 % del polímero líquido, 40 % de testosterona y 30 % de un disolvente que era una mezcla 30/70 de NMP y benzoato de bencilo.
- 55

Ejemplo 4: Perfiles de liberación desde composiciones de la invención que contienen testosterona

Ratas macho castradas se dividieron en 3 grupos que se ensayaron con las composiciones A a C descritas en el ejemplo 3. Cada rata recibió una inyección subcutánea de 100 mg/kg de equivalente de testosterona de la composición apropiada. Se midieron los niveles en suero de testosterona a intervalos de aproximadamente 7 días a lo largo de un período de al menos 80 días. Brevemente, se recolectaron muestras de sangre y se procesaron para la medición de las concentraciones de testosterona en suero mediante cromatografía líquida/espectroscopía de masas ("liquid chromatography/mass spectroscopy", LC/MS) antes de la dosis, 30 minutos, 1, 3 y 10 horas y en los días 1, 3, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28, 31, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, 92, 108 y 120 después de la dosis o en los días indicados en los siguientes ejemplos. Los resultados de este experimento se muestran en la figura 2.

Tal como se muestra en la figura 2, cada uno de los 3 grupos de ensayo mostró un pico de liberación en estallido inicial en el nivel de testosterona poco después de la inyección, seguido de unos niveles de testosterona entre aproximadamente 5 ng y aproximadamente 20 ng hasta al menos el día 60 (composición de ensayo A (■), composición de ensayo B (◆), composición de ensayo C (▲)).

Se mantuvieron unos niveles terapéuticos de testosterona de al menos 3 ng/ml durante 60 días en todas las composiciones de ensayo de la presente invención, en contraste con los 21 días obtenidos con composiciones similares de la técnica anterior. Este resultado es sorprendente, porque las formulaciones de ensayo de la invención utilizan un ácido carboxílico (concretamente, ácido glicólico) como iniciador del polímero, y este iniciador es significativamente más hidrófilo que el iniciador de dodecanol descrito en la patente '640. Debido a que se esperaba obtener una tasa de liberación más rápida con un polímero más hidrófilo, tal como se describe en '640, los expertos en la técnica no esperarían que el uso del sistema de polímeros iniciados por ácido carboxílico de la presente solicitud proporcionase una duración de la liberación muy extendida.

Sin embargo, los ensayos que se muestran en los ejemplos 1 a 4 establecen que un sistema de administración de polímeros líquidos que contiene un polímero iniciado por ácido carboxílico proporciona, de modo sorprendente, una duración de la liberación de un fármaco inesperadamente larga, tal como un fármaco hidrófobo, tal como un fármaco esteroide, tal como testosterona. Se realizaron otros ensayos en los que un fármaco hidrófobo, tal como testosterona, se reemplaza por su éster más hidrófobo, para intentar minimizar o eliminar la liberación en estallido inicial observada en los anteriores ejemplos.

Ejemplo 5: Composiciones de la invención que contienen un éster de testosterona

Se prepararon polímeros líquidos de DL-lactida/caprolactona 75/25 (75 % de DL-lactida y 25 % de  $\epsilon$ -caprolactona) usando los métodos descritos en el anterior ejemplo 3 usando ácido glicólico como iniciador del polímero. Este polímero se combinó, como se describe en el ejemplo 3, con un disolvente para proporcionar un sistema de administración de polímeros/disolvente sin fármaco.

Se prepararon tres composiciones de ensayo diferentes sustancialmente como se describió anteriormente y usando cipionato de testosterona como el fármaco de ensayo. La composición de ensayo D contenía un polímero líquido con un peso molecular de 22 kDa y presentaba una composición de 30 % del polímero líquido, 50 % del disolvente NMP, y 20 % de cipionato de testosterona. La composición de ensayo E contenía un polímero líquido con un peso molecular de 25 kDa y presentaba una composición de 30 % del polímero líquido, 45 % del disolvente NMP, y 25 % de cipionato de testosterona. La composición de ensayo F contenía un polímero líquido con un peso molecular de 25 kDa y presentaba una composición de 30 % del polímero líquido, 50 % del disolvente NMP, y 20 % de cipionato de testosterona.

Ejemplo 6: Perfiles de liberación desde composiciones de cipionato de testosterona de la invención

Ratas macho castradas se dividieron en 3 grupos que se ensayaron con las composiciones de ensayo D (figura 3, (■)), E (figura 3, (◆)) o F (figura 3, (▲)), como se describió en el ejemplo 5. Cada rata recibió una inyección subcutánea de 70 mg/kg de equivalente de testosterona de la composición apropiada. Se midieron los niveles en suero de testosterona como se describió en el ejemplo 4, a intervalos de aproximadamente 7 días a lo largo de un período de al menos 80 días. Los resultados se muestran en la figura 3.

Tal como se muestra en la figura 3, ninguno de los 3 grupos inyectados con la composición de polímeros líquidos/disolvente/éster de testosterona mostró un pico de liberación en estallido inicial en el nivel de testosterona después de la inyección. Por el contrario, en los tres casos, los niveles de testosterona se elevaron rápidamente durante los primeros días después de la inyección, alcanzando un pico aproximadamente en el día 18, y después disminuyeron hasta aproximadamente el día 60.

Ejemplo 7: Composiciones de la invención que contienen un éster de testosterona

Se prepararon polímeros líquidos de DL-lactida/caprolactona 75/25 (75 % de DL-lactida y 25 % de  $\epsilon$ -caprolactona) como se describió en el anterior ejemplo 3 usando ácido glicólico como iniciador del polímero. Este polímero se combinó, como se describe en el ejemplo 3, con un disolvente para proporcionar una composición de polímeros/disolvente sin fármaco.

Se prepararon cuatro composiciones de ensayo diferentes sustancialmente como se describió anteriormente y usando undecanoato de testosterona como el fármaco de ensayo. La composición de ensayo G contenía un polímero líquido con un peso molecular de 8 kDa y presentaba una composición de 20 % del polímero líquido, 60 % del disolvente NMP, y 20 % de undecanoato de testosterona. La composición de ensayo H contenía un polímero líquido con un peso molecular de 8 kDa y presentaba una composición de 30 % del polímero líquido, 50 % del disolvente NMP, y 20 % de undecanoato de testosterona. La composición de ensayo I contenía un polímero líquido con un peso molecular de 22 kDa y presentaba una composición de 20 % del polímero líquido, 60 % del disolvente NMP, y 20 % de undecanoato de testosterona. La composición de ensayo J contenía un polímero líquido con un peso molecular de 22 kDa y presentaba una composición de 30 % del polímero líquido, 50 % del disolvente NMP, y 20 % de undecanoato de testosterona.

Ejemplo 8: Perfiles de liberación desde composiciones de undecanoato de testosterona de la invención

Ratas macho castradas se dividieron en 4 grupos, que se ensayaron con una de las composiciones de ensayo G, H, I o J descritas en el ejemplo 7. Cada rata recibió una inyección subcutánea de 70 mg de equivalente de testosterona de la composición apropiada. Se midieron los niveles en suero de testosterona como se describió en el ejemplo 4, a intervalos de aproximadamente 7 días a lo largo de un periodo de al menos 80 días. Los resultados se muestran en la figura 4.

Tal como se muestra en la figura 4, ninguno de los 4 inyectados con la composición de polímeros líquidos/disolvente/éster de testosterona mostró un pico de liberación en estallido inicial en el nivel de testosterona después de la inyección (composición de ensayo G (■), composición de ensayo H (◆), composición de ensayo I (▲), y composición de ensayo J (●)). Por el contrario, en todos los casos, los niveles de testosterona se elevaron rápidamente durante los primeros días después de la inyección, alcanzando un pico aproximadamente en el día 18, y después disminuyeron hasta aproximadamente el día 80.

Los ensayos que se muestran en los ejemplos 5 a 8 establecen que un sistema de administración de polímeros líquidos que contiene un polímero iniciado por ácido carboxílico proporciona, de modo sorprendente, una duración de la liberación de un éster de un fármaco hidrófobo inesperadamente larga, tal como un fármaco esteroide, tal como testosterona. La combinación del sistema de administración de polímeros líquidos con el polímero que contiene grupos terminales de ácido carboxílico y la forma de éster de un fármaco hidrófobo proporciona una liberación del fármaco con una duración larga similar, pero sin una liberación en estallido del fármaco desde el sistema de administración.

Ejemplo 9: Comparación de la invención con la técnica anterior utilizando un fármaco de péptido

Se realizó un ensayo para comparar la liberación de un fármaco de péptido desde una composición de polímeros líquidos de la técnica anterior del ejemplo 1 y la composición de polímeros líquidos de la invención del ejemplo 3. De modo específico, una disolución de acetato de leuprolida y una disolución de polímeros líquidos que contiene 75 % de DL-lactida y 25 % de  $\epsilon$ -caprolactona producida usando los métodos descritos en el ejemplo 1 (polímero líquido que contiene 75 % de DL-lactida y 25 % de  $\epsilon$ -caprolactona iniciado con dodecanol, por ejemplo, como en la composición de ensayo 5 del ejemplo 1, excepto que el fármaco es un péptido, acetato de leuprolida, en este ejemplo 9) o el ejemplo 3 (polímero líquido que contiene 75 % de DL-lactida y 25 % de  $\epsilon$ -caprolactona indicado con ácido glicólico, por ejemplo, como en la composición de ensayo A del ejemplo 3, excepto que el fármaco es el péptido acetato de leuprolida en este ejemplo 9) se mezclaron y se pesaron en un vial para formar composiciones que contienen 30 % de polímero líquido, 58 % en p/p de NMP y 12 % en p/p de acetato de leuprolida.

Se añadió disolución salina tamponada con fosfato ("phosphate buffered saline", PBS) a temperatura ambiente a los viales. Los viales se colocaron en un agitador incubador orbital a 37 °C y 125 rpm. Se retiró 1 ml de PBS para su análisis en momentos seleccionados y se reemplazó por tampón fresco. Se realizó un estudio de liberación *in vitro* en el PBS, pH 7,4, y se midió el porcentaje de acetato de leuprolida liberado de las composiciones de polímeros líquidos mediante cromatografía líquida de alta resolución ("high performance liquid chromatography", HPLC). Los resultados se muestran en la figura 5, en la que se compara la liberación de fármaco a lo largo del tiempo desde polímeros líquidos de la técnica anterior iniciados con dodecanol (◆) con la liberación de fármaco a lo largo del tiempo desde los polímeros líquidos de la invención iniciados con ácido glicólico (■).

Tal como se muestra en la figura 5, la liberación del fármaco de péptido se produjo desde la composición de la técnica anterior en un pico inmediato durante el primer día después de la administración, y no se liberó fundamentalmente más fármaco después de este pico inicial.

Por contraste, no se produjo un pico de liberación desde la composición de la presente invención. Por el contrario, se obtuvo una liberación constante del fármaco de péptido a lo largo de un periodo de 63 días (1512 horas), tras lo cual el fármaco se liberó lentamente.

Ejemplo 10: Preparación de disoluciones de polímeros líquidos de 14 kDa en NMP que contienen acetato de leuprolida

Se prepararon polímeros líquidos de DL-lactida/caprolactona 75/25 (75 % de DL-lactida y 25 % de  $\epsilon$ -caprolactona) como se describió en el anterior ejemplo 3 usando ácido glicólico como iniciador del polímero. Este polímero se combinó, como se describe en el ejemplo 3, con un disolvente para proporcionar una composición de polímeros/disolvente sin fármaco. Las composiciones de polímeros/disolvente después se combinaron con una disolución de un fármaco de péptido, el acetato de leuprolida (LA), para formar las composiciones usadas en este ejemplo.

De modo más específico, usando los métodos como se describe en general en el ejemplo 3, se prepararon composiciones de polímeros líquidos de 75 % de DL-lactida y 25 % de  $\epsilon$ -caprolactona y se combinaron con el disolvente de NMP. También como se describe en el ejemplo 3, se determinó el peso molecular medio ponderado de los polímeros mediante cromatografía de permeación de gases (GPC) con un detector de índice refractario (por ejemplo, Agilent 1260 Infinity Quaternary LC con el detector de índice refractario Agilent G1362A). En este ejemplo, se produjeron polímeros líquidos que tienen un peso molecular medio ponderado de 14 kDa.

Se disolvió acetato de leuprolida (LA) (4,5 gramos) en 5,5 gramos de NMP (disolución de acetato de leuprolida en NMP 45/55 en p/p). La disolución completa requirió un mezclado con un mezclador de alta velocidad o un molino de rodillos a temperatura ambiente. Después, las dos composiciones (polímeros/disolvente y fármaco/disolvente) se mezclaron justo antes del uso (por ejemplo, inyección o ensayo de liberación *in vitro*), por ejemplo, usando una única jeringa de cámara dual o dos jeringas diferentes, y después se pesaron en un vial. Para los estudios de liberación *in vitro*, tal como se describe en el ejemplo 9 y en el siguiente ejemplo 11, se añadió PBS a temperatura ambiente al vial. El vial se colocó en un agitador incubador orbital a 37 °C y 125 rpm. Se retiró 1 ml de PBS para su análisis en momentos seleccionados y se reemplazó por tampón fresco.

Se prepararon tres composiciones que contienen: acetato de leuprolida, un polímero líquido que tiene un peso molecular de 14 kDa y un disolvente (NMP). Cada composición contenía acetato de leuprolida a una concentración del 12 % en p/p. La composición K contenía el polímero a una concentración del 30 % y NMP a una concentración del 58 %. La composición L contenía el polímero a una concentración del 35 % y NMP a una concentración del 53 %. La composición M contenía el polímero a una concentración del 40 % y NMP a una concentración del 48 %. Las composiciones se fabricaron combinando una cantidad del polímero líquido obtenido en el ejemplo 3 (polímero líquido que contenía 75 % de DL-lactida y 25 % de  $\epsilon$ -caprolactona iniciado con ácido glicólico) con la cantidad apropiada de disolvente según se indicó anteriormente, y después combinando con acetato de leuprolida.

Ejemplo 11: Perfiles de liberación desde composiciones de polímeros líquidos de 14 kDa con leuprolida

Se realizó un estudio de liberación *in vitro* como se describió en el ejemplo 9 (es decir, determinado mediante HPLC en disolución salina tamponada con fosfato (PBS), pH 7,4). En este estudio, las composiciones K, L y M del ejemplo 10 se ensayaron para la liberación *in vitro* de acetato de leuprolida. Los resultados se muestran en la figura 6. Tal como se muestra en la figura 6, la liberación del fármaco de péptido fue similar en todas las composiciones ensayadas. Se observó que la liberación era más rápida desde las composiciones que contenían una concentración menor de polímeros líquidos y una concentración mayor de disolvente. La liberación más rápida fue desde la composición K (◆) (polímero a una concentración del 30 % y NMP a una concentración del 58 %) y la más lenta desde la composición M (▲) (polímero a una concentración del 40 % y NMP a una concentración del 48 %), y continuó de una manera constante durante las 1600 horas (66 días) del estudio. El patrón de liberación desde cada una de las composiciones K (◆), L (■) y M (▲) fue similar.

Ejemplo 12: Disoluciones de polímeros líquidos de 8 kDa en NMP que contienen acetato de leuprolida

Se prepararon polímeros líquidos de DL-lactida/caprolactona 75/25 (75 % de DL-lactida y 25 % de  $\epsilon$ -caprolactona) como se describió en el anterior ejemplo 3 usando ácido glicólico como iniciador del polímero. Este polímero se combinó, como se describe en el ejemplo 3, con un disolvente para proporcionar una composición de polímeros/disolvente sin fármaco. Las composiciones de polímeros/disolvente después se combinaron con una disolución de un fármaco de péptido, el acetato de leuprolida (LA), según se describe en el ejemplo 10, para formar las composiciones usadas en este ejemplo. En este ejemplo, los polímeros líquidos tenían un peso molecular medio ponderado de 8 kDa.

Se prepararon tres composiciones que contenían acetato de leuprolida, un polímero líquido que tiene un peso molecular de 8 kDa y un disolvente (NMP). Cada composición contenía acetato de leuprolida a una concentración del 12 % en p/p. La composición N contenía el polímero a una concentración del 30 % y NMP a una concentración del 58 %. La composición O contenía el polímero a una concentración del 35 % y NMP a una concentración del 53 %. La composición P contenía el polímero a una concentración del 40 % y NMP a una concentración del 48 %. Las composiciones se fabricaron combinando una cantidad del polímero líquido obtenido en el ejemplo 3 (polímero líquido que contenía 75 % de DL-lactida y 25 % de  $\epsilon$ -caprolactona iniciado con ácido glicólico) con la cantidad apropiada de disolvente según se indicó anteriormente, y después combinando con acetato de leuprolida como se describió en general en el ejemplo 10.

Ejemplo 13: Perfiles de liberación desde composiciones de polímeros líquidos de 8 kDa con leuprolida



Se realizó un estudio de liberación *in vitro* como se describió en el ejemplo 9. En este estudio, las composiciones N, O y P del ejemplo 12 se ensayaron para la liberación *in vitro* de acetato de leuprolida. Los resultados se muestran en la figura 7.

5 Tal como se muestra en la figura 7, la liberación del fármaco de péptido fue similar en todas las composiciones ensayadas. Se observó que la liberación era ligeramente más rápida desde las composiciones que contenían una concentración menor de polímeros líquidos y una concentración mayor de disolvente. La liberación desde todas las composiciones fue constante durante las 1600 horas (66 días) del estudio. El patrón de liberación desde cada una de las composiciones N (■), O (▲) y P (●) fue similar. Además, la liberación desde las composiciones del ejemplo 12 fue algo más rápida que desde las composiciones del ejemplo 10 (véase la figura 6). Sin embargo, esta diferencia no parece ser significativa.

Ejemplo 14: Disoluciones de polímeros líquidos de 22 kDa en NMP que contiene testosterona

15 Este ejemplo evalúa el uso de composiciones de polímeros líquidos alternativas e iniciadores de ácido carboxílico alternativos como otra demostración de las formulaciones y los métodos de la presente invención. De modo específico, se preparó un polímero líquido de DL-lactida/caprolactona 75/25 (75 % de DL-lactida y 25 % de  $\epsilon$ -caprolactona) como se describió en el anterior ejemplo 3, excepto que se usó ácido láctico como iniciador del polímero. Además, también se produjo un polímero líquido de DL-lactida/carbonato de trimetileno (TMC) 75/25 (polímero de 75 % de DL-lactida y 25 % de carbonato de trimetileno (TMC)) usando los métodos descritos en general en el ejemplo 3, usando ácido glicólico como iniciador del polímero. Cada uno de estos polímeros se combinó, como se describe en el ejemplo 3, con un disolvente (NMP) para proporcionar una composición de polímeros/disolvente sin fármaco, y después cada una de estas composiciones de polímeros/disolvente se combinó con undecanoato de testosterona usando los métodos descritos en general en el ejemplo 3.

20 Se prepararon dos composiciones de ensayo que contenían undecanoato de testosterona, un polímero líquido que tiene un peso molecular de 22 kDa, y un disolvente (NMP). Cada composición contenía undecanoato de testosterona a una concentración del 20 % en p/p. La composición Q contenía un polímero de 75 % de DL-lactida/25 % de  $\epsilon$ -caprolactona iniciado con ácido láctico a una concentración del 30 % en peso, y NMP a una concentración del 50 % en peso. La composición R contenía un polímero de 75 % de DL-lactida/25 % de carbonato de trimetileno (TMC) iniciado con ácido glicólico a una concentración del 30 % en peso, y NMP a una concentración del 50 % en peso. Una formulación control contenía un polímero de 75 % de DL-lactida/25 % de  $\epsilon$ -caprolactona iniciado con ácido glicólico a una concentración del 30 % en peso, y NMP a una concentración del 50 % en peso (que se corresponde con la composición J del ejemplo 7).

Ejemplo 15: Perfiles de liberación desde composiciones de polímeros líquidos de 22 kDa con testosterona

35 Ratas macho castradas Sprague Dawley se dividieron en 2 grupos que se ensayaron, respectivamente, con las composiciones de ensayo Q y R descritas en el ejemplo 14. Cada rata recibió una inyección subcutánea de la composición apropiada para administrar una dosis diana de 34 mg de undecanoato de testosterona. Se midieron los niveles en suero de testosterona a intervalos de aproximadamente 7 días a lo largo de más de 120 días. Brevemente, se recolectaron muestras de sangre y se procesaron para la medición de las concentraciones de testosterona en suero mediante cromatografía líquida/espectroscopía de masas (LC/MS/MS) antes de la dosis, y a intervalos más allá de 120 días después de la dosis. Los resultados se muestran en las figuras 8A y 8B (composición control (equivalente a la composición J del ejemplo 7) (▲); composición de ensayo Q (■); composición de ensayo R (◆)). La figura 8A muestra la liberación de testosterona (ng/ml) como datos no normalizados procedentes de este experimento, y la figura 8B muestra la liberación de testosterona (ng/ml por mg/kg) como datos normalizados para la cantidad de formulación recibida por los animales individuales y para el peso corporal del animal individual.

45 Tal como se muestra en las figuras 8A y 8B, la liberación de testosterona desde las composiciones de ensayo Q y R fue similar en magnitud y patrón a la composición control. En todos los casos, los niveles de testosterona se elevaron rápidamente durante los primeros días después de la inyección, alcanzando un pico aproximadamente en el día 18, y después disminuyeron a lo largo de un periodo extenso de tiempo. Las composiciones de ensayo Q y R continuaron liberando testosterona pasado el momento del día 126. Este ejemplo demuestra de nuevo que un sistema de administración de polímeros líquidos que contiene un polímero líquido con grupos terminales de ácido carboxílico de la invención proporciona, de modo sorprendente, una duración de la liberación de un fármaco inesperadamente larga *in vivo*, tal como undecanoato de testosterona. Además, este ejemplo demuestra que la composición de polímeros líquidos de la invención no se limita a los polímeros formados a partir de DL-lactida y  $\epsilon$ -caprolactona, y que el grupo terminal de ácido carboxílico no se limita a los grupos terminales formados por un iniciador de ácido glicólico (es decir, que son útiles, según la invención, una diversidad de polímeros líquidos y una diversidad de iniciadores que añaden grupos terminales de ácido carboxílico).

## REIVINDICACIONES

1. Una composición de polímeros líquidos para la administración al interior del cuerpo de un ser humano, que comprende:
- 5 a. un poliéster líquido biodegradable que comprende al menos un grupo terminal de ácido carboxílico, en el que una proporción de unidades monoméricas a grupos terminales de ácido carboxílico está entre 5:1 y 90:1;
- b. un disolvente orgánico biocompatible, y
- c. un agente farmacéutico activo,
- 10 en la que:
- el poliéster líquido biodegradable comprende al menos aproximadamente 50 % de restos lactida y una cantidad mayor que aproximadamente 5 % de restos de comonomeros seleccionados de caprolactona, carbonato de trimetileno y sus combinaciones; y
- 15 el poliéster líquido biodegradable tiene un peso molecular medio ponderado de entre 5 kDa y 25 kDa.
2. La composición de polímeros líquidos según la reivindicación 1, que se caracteriza porque la composición de polímeros líquidos es para inyectar un agente farmacéutico activo en el cuerpo del sujeto, en la que la composición de polímeros líquidos libera el agente farmacéutico activo dentro del cuerpo durante al menos tres días.
3. La composición de polímeros líquidos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que el poliéster líquido biodegradable es un copolímero de monómeros de DL-lactida y  $\epsilon$ -caprolactona que tiene una proporción molar de entre 75:25 y 50:50.
- 20 4. La composición de polímeros líquidos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que se caracteriza porque el poliéster líquido biodegradable se selecciona del grupo que consiste en lactida:caprolactona 75:25 y lactida:carbonato de trimetileno 75:25.
- 25 5. La composición de polímeros líquidos según la reivindicación 4, que se caracteriza porque el agente farmacéutico activo es testosterona, o uno de sus ésteres o sales farmacéuticamente aceptables.
6. La composición de polímeros líquidos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el ácido carboxílico se selecciona del grupo que consiste en GABA (ácido gamma-aminobutírico), GHB (ácido gamma-hidroxibutírico), ácido láctico, ácido glicólico, ácido cítrico y ácido undecilénico.
- 30 7. La composición de polímeros líquidos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el disolvente orgánico biocompatible comprende uno o más disolventes orgánicos seleccionados del grupo que consiste en amidas, ácidos, alcoholes, ésteres de ácidos monobásicos, éter alcoholes, sulfóxidos, lactonas, poli(alcoholes hidroxílicos), ésteres de poli(alcoholes hidroxílicos), cetonas y éteres.
- 35 8. La composición de polímeros líquidos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el disolvente orgánico biocompatible comprende uno o más disolventes seleccionados del grupo que consiste en N-metil-2-pirrolidona (NMP), 2-pirrolidona, N-etil-2-pirrolidona, N-ciclohexil-2-pirrolidona, N-hidroxietil-2-pirrolidona, dimetilacetamida, dimetilformamida, ácido acético, ácido láctico, etanol, propanol, lactato de metilo, lactato de etilo, acetato de metilo, dietilenglicol monometil éter, glicofuroil, glicerol formal, isopropilidenglicerol, sulfóxido de dimetilo,  $\epsilon$ -caprolactona, butirólactona, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, 1,3-butilenglicol, metoxipolietilenglicol, metoxipropilenglicol, acetona, metil etil cetona y tetrahidrofurano.
- 40 9. La composición de polímeros líquidos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la composición comprende entre 20 % en peso y 40 % en peso de poliéster líquido biodegradable, y entre 40 % en peso y 60 % en peso de disolvente orgánico biocompatible.
- 45 10. La composición de polímeros líquidos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el agente farmacéutico activo está presente en una cantidad entre 1 % y 50 % en peso de la composición.
11. La composición de polímeros líquidos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el polímero líquido no forma un implante sólido *in situ* en el cuerpo cuando la composición de polímeros líquidos se inyecta en el cuerpo como parte de un sistema de administración de fármacos de liberación sostenida.
12. La composición de polímeros líquidos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 11, en la que:

a. después de la inyección de la composición de polímeros líquidos, el disolvente orgánico se disipa para dejar un bolo líquido de polímero y agente farmacéutico activo; o

b. tras la exposición al fluido corporal, el disolvente orgánico se disuelve o se disipa en el fluido acuoso del tejido para dejar el polímero líquido más viscoso para la liberación del agente farmacéutico activo encapsulado o atrapado.

5  
13. Un sistema de administración para la administración de una composición de polímeros líquidos, que comprende:

a. un componente de jeringa;

b. un componente de formulación que es una composición de polímeros líquidos según la reivindicación 1;

10 en el que el componente de formulación y el agente farmacéutico activo están contenidos dentro del componente de jeringa.

14. El sistema de administración de la reivindicación 13, en el que el componente de jeringa es una única jeringa que contiene el componente de formulación y el agente farmacéutico activo.

15 El sistema de administración de la reivindicación 13, en el que el componente de jeringa es un sistema de dos jeringas, en el que una primera jeringa del sistema de dos jeringas contiene el componente de formulación, y una segunda jeringa del sistema de dos jeringas contiene el agente farmacéutico activo.

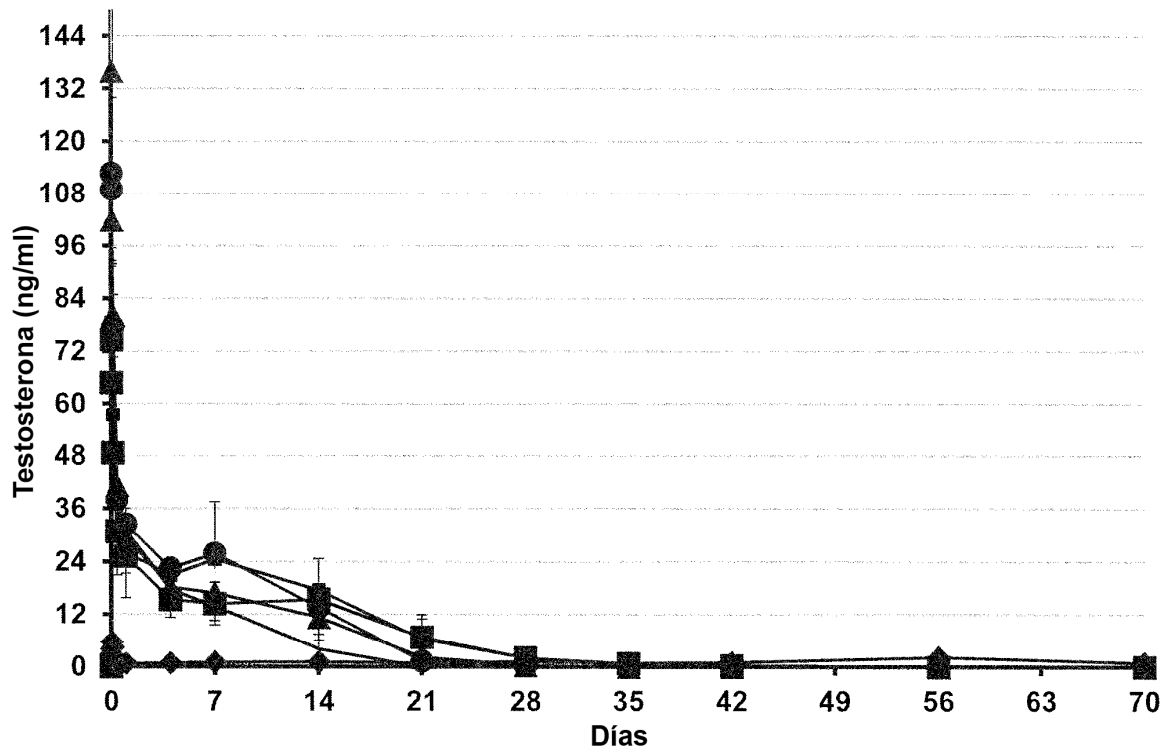


Figura 1

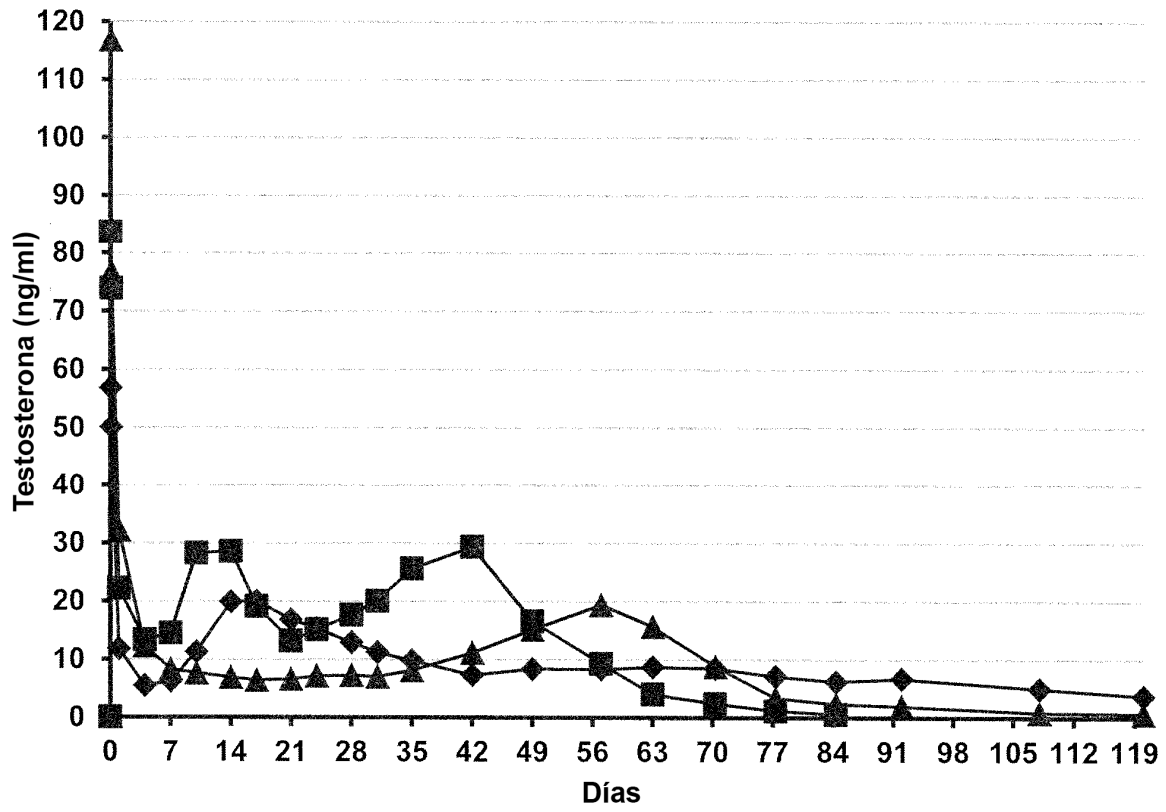


Figura 2

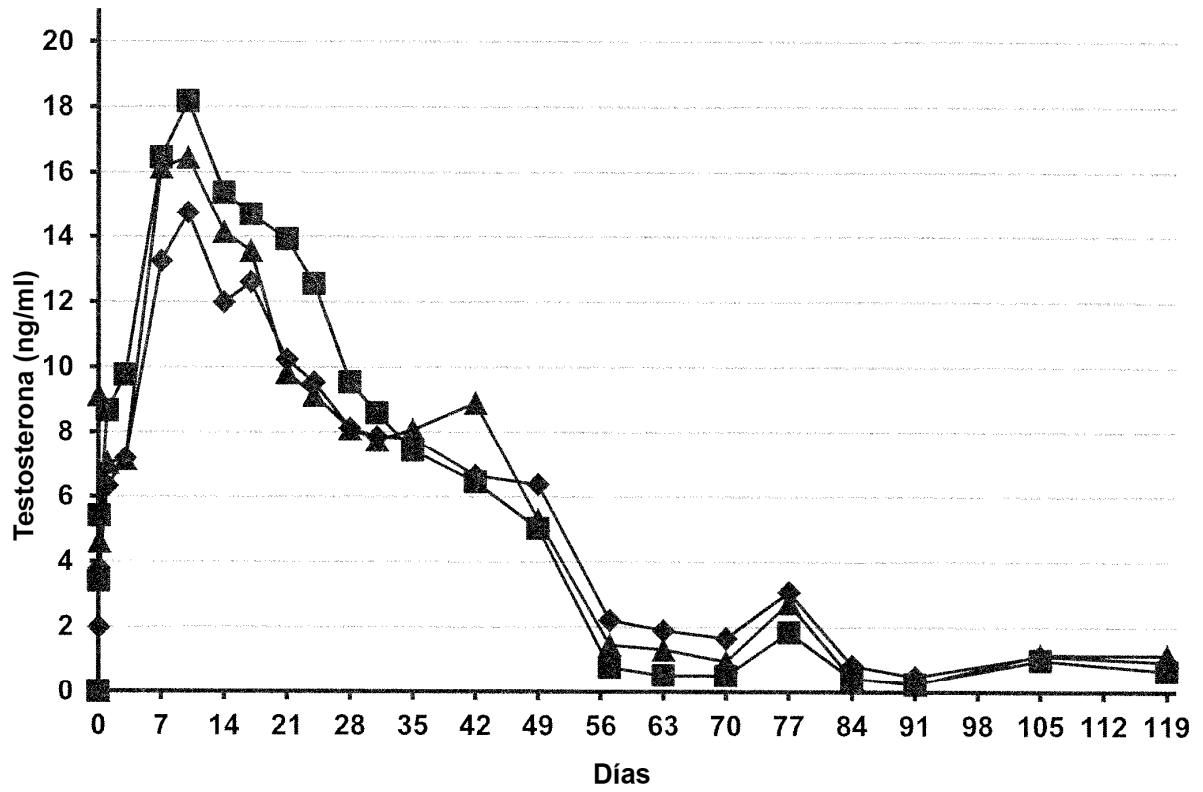


Figura 3

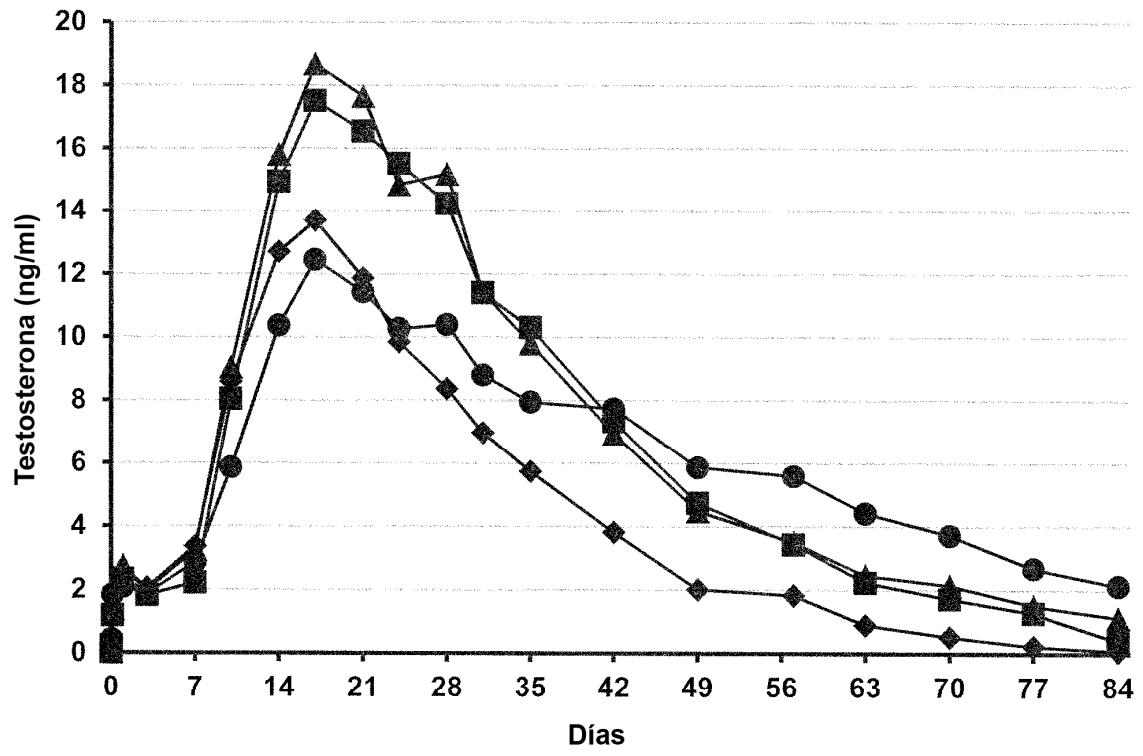


Figura 4

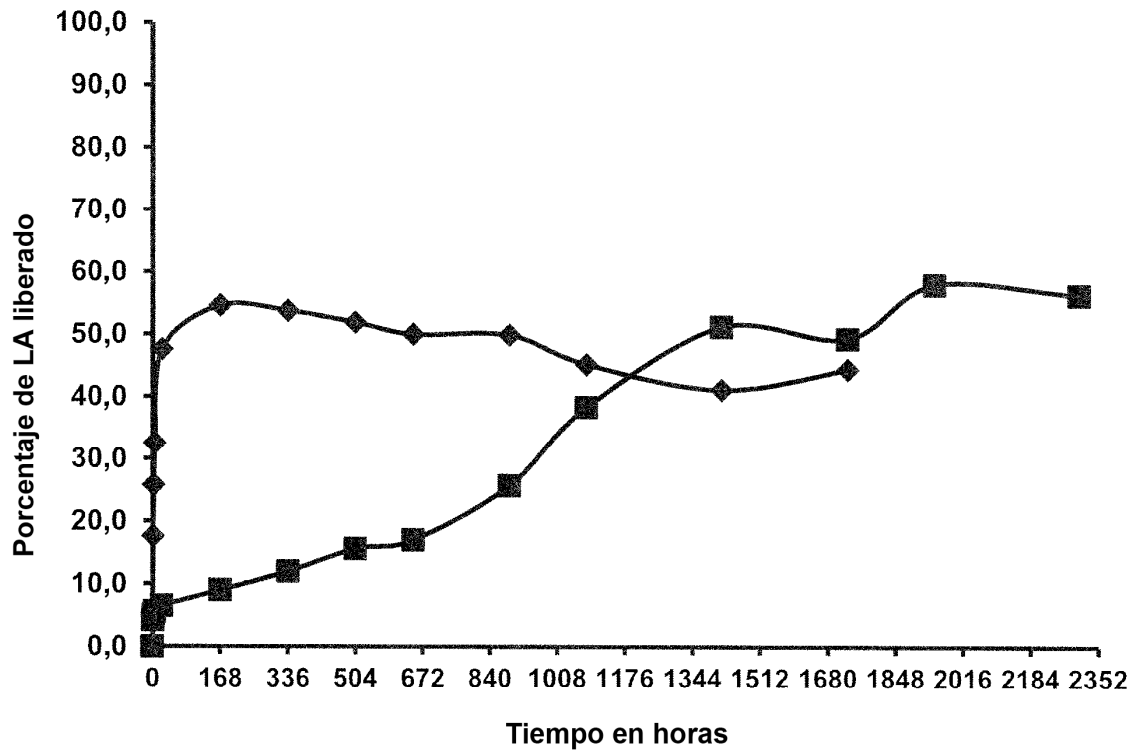


Figura 5



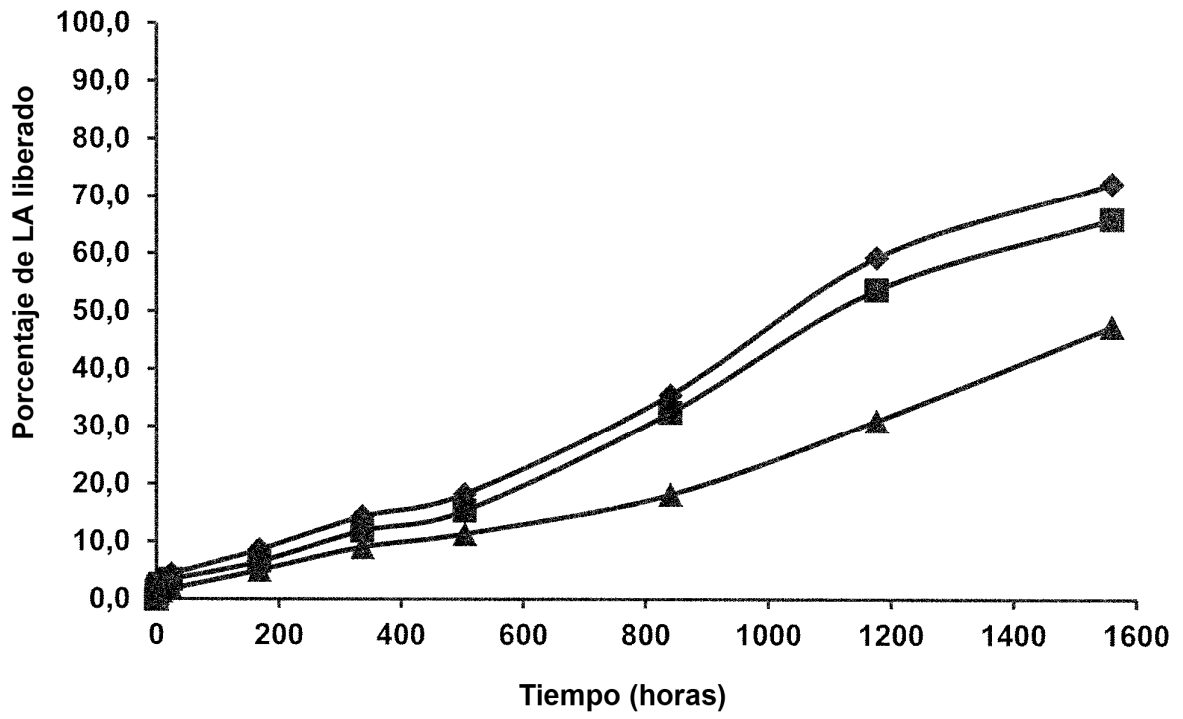


Figura 6

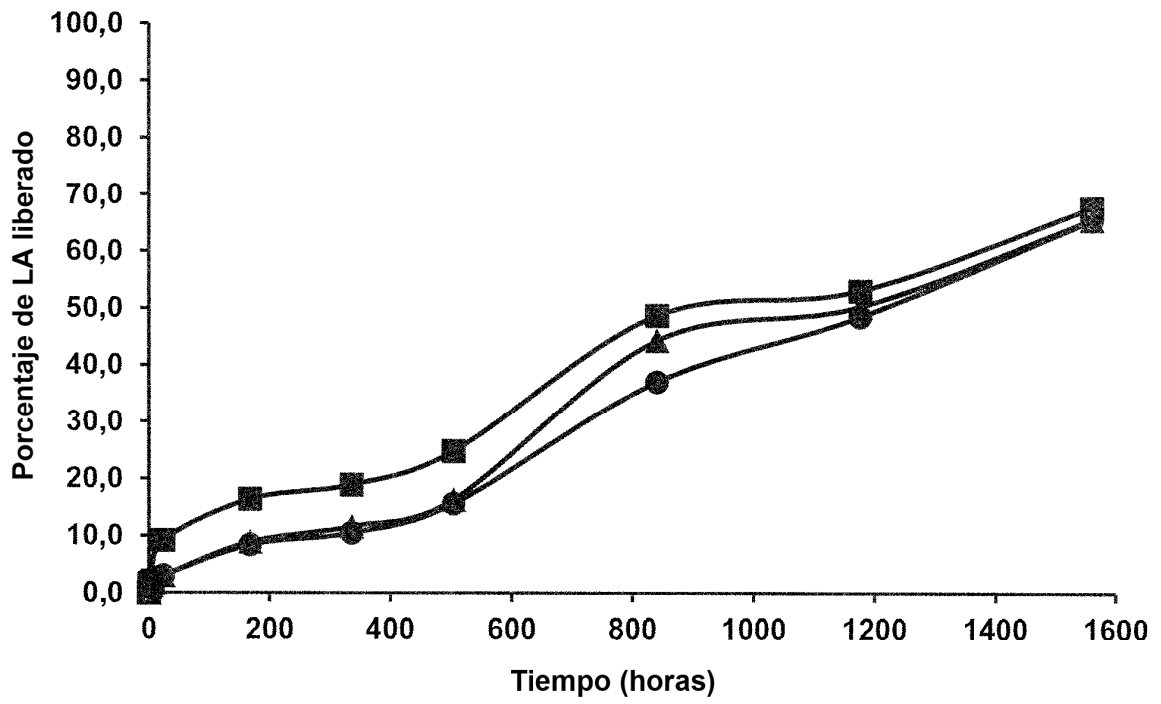


Figura 7

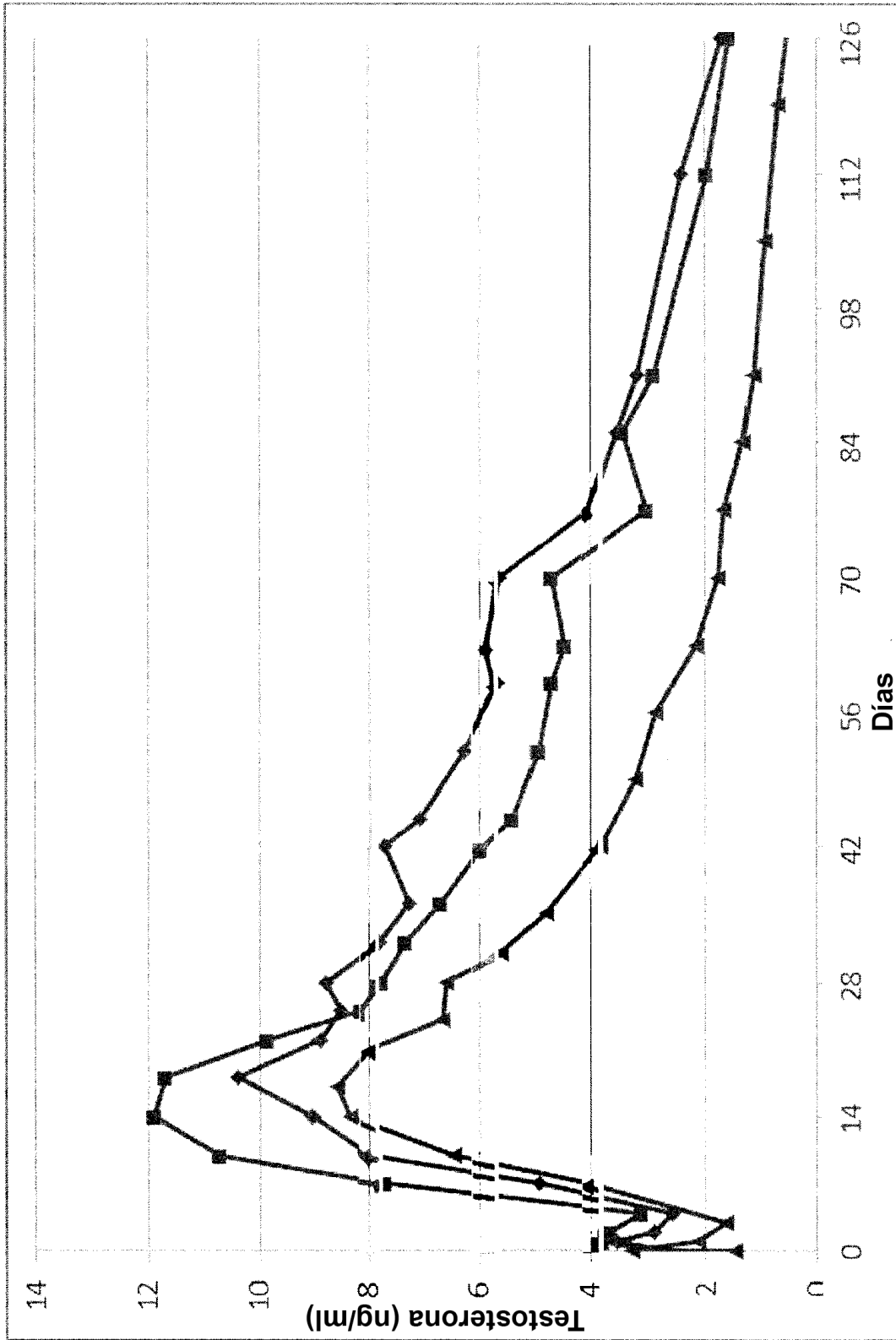


Figura 8A

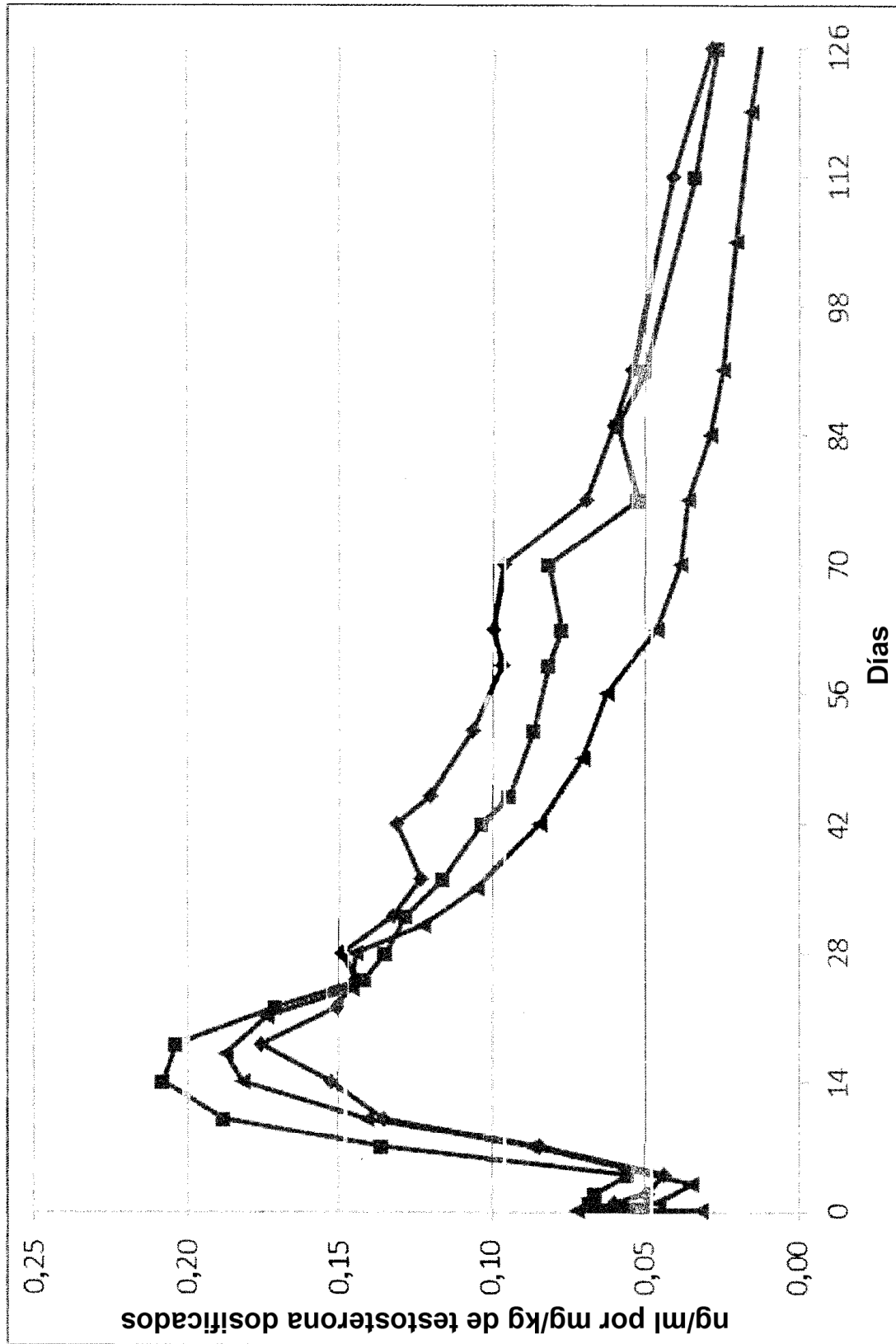


Figura 8B