

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 821 526**

51 Int. Cl.:

A61K 47/34 (2007.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.01.2013 PCT/US2013/022466**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.08.2013 WO13112434**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2013 E 13702182 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2020 EP 2806853**

54 Título: **Microesferas o micropartículas biodegradables o bioerosionables de liberación con el tiempo en suspensión en una formulación de fármaco inyectable de formación de depósito solidificante**

30 Prioridad:
23.01.2012 US 201261589681 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.04.2021

73 Titular/es:
**ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:
**MARSH, DAVID, A. y
RIVERS, HONGWEN MA**

74 Agente/Representante:
FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 821 526 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

Microesferas o micropartículas biodegradables o bioerosionables de liberación con el tiempo en suspensión en una formulación de fármaco inyectable de formación de depósito solidificante

5

Antecedentes

Existe la necesidad continuada de métodos para mejorar la administración sostenida de fármacos a seres humanos y animales.

10

El documento US5441732 (A) divulga emulsiones acuosas y oleosas reversiblemente gelificantes que pueden modificarse para incorporar compuestos farmacéuticos solubles en aceite para su administración a sistemas fisiológicos en una forma soluble y que experimentan cambios de viscosidad en respuesta a cambios sustancialmente simultáneos tanto en la temperatura como en el pH. Las composiciones están formadas por concentraciones relativamente bajas de una combinación estable de al menos un polímero reversiblemente gelificante sensible al pH, al menos un polímero reversiblemente gelificante sensible a la temperatura y al menos un aceite orgánico. Según este documento, las composiciones pueden formularse para mostrar una transición sol-gel a lo largo de una amplia gama de condiciones y viscosidades, y pueden modificarse para incorporar un compuesto farmacéutico para su utilización como sistemas de administración de fármacos en forma de gotas o inyectables que gelificarán tras la administración a un sistema fisiológico para la administración sostenida de tales compuestos farmacéuticos.

15

20

El documento EP1568359 (A1) divulga un sistema de administración de fármacos a un segmento posterior, en el que una composición farmacéutica que comprende un fármaco y un vehículo se administra por vía subconjuntival para formar un depósito a partir del vehículo. La composición farmacéutica comprende el vehículo en forma de gel y el fármaco en suspensión en el vehículo.

25

El documento US5744153A divulga composiciones de administración líquidas biocompatibles para la formación de sistemas de administración de liberación sostenida para agentes activos. Las composiciones incluyen formulaciones líquidas de un polímero o prepolímero biocompatible en combinación con un componente de liberación controlada. El componente de liberación controlada incluye un agente activo. Estas composiciones pueden introducirse en el cuerpo de un sujeto en forma líquida, que luego se solidifican o curan *in situ* para formar un implante de liberación controlada o un apósito de película.

30

El documento US20020076441A1 divulga una composición y un método para liberar un agente bioactivo o un fármaco dentro de un entorno biológico de manera controlada. La composición es una composición de administración de agente polimérico de doble fase que comprende una fase continua de gel biocompatible, una fase discontinua particulada que comprende micropartículas definidas y un agente que va a administrarse. Una micropartícula que contiene un agente bioactivo se arrastra de manera liberable dentro de una matriz de gel polimérico biocompatible. El agente bioactivo puede estar contenido en la fase de micropartículas solo o tanto en las micropartículas como en la matriz de gel. La liberación del agente se prolonga a lo largo de un periodo de tiempo, y la administración puede modularse y/o controlarse. Además, puede cargarse un segundo agente en algunas de las micropartículas y/o la matriz de gel.

35

40

El documento US20070202186A1 proporciona formulaciones de fármaco, dispositivos y métodos para administrar sustancias biológicamente activas al ojo. Las formulaciones se administran en los tejidos esclerales adyacentes a o en el espacio supracoroideo sin dañar a la coroides subyacente. Se proporciona una clase de formulaciones en las que la formulación se ubica en el espacio supracoroideo cerca de la región en la que se administra. Se proporciona otra clase de formulaciones en las que la formulación puede migrar a otra región del espacio supracoroideo.

45

El documento US20110104151A1 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden micropartículas que son útiles para tratar o prevenir la degeneración macular asociada con la edad. También se divulgan micropartículas que pueden usarse para tratar o prevenir la angiogénesis macular. Además, se divulgan métodos de elaboración de las micropartículas y composiciones y métodos para tratar o prevenir la degeneración macular y enfermedades, afecciones o estados relacionados con angiogénesis macular aumentada o anómala.

50

Biomedical Materials 2(4):269-273 divulga hidrogeles termosensibles incrustados con micropartículas de PLGA para la liberación sostenida de fármacos hidrófobos.

55

Sumario

Puede usarse un material de formación de depósito líquido inyectable para implantar un dispositivo de administración sostenida de fármacos sólido en un ser humano o animal sin la necesidad de realizar una incisión en el cuerpo. Esto puede ser útil para áreas sensibles tales como el ojo, en las que una incisión puede ser peligrosa. Dado que el material puede estar en forma líquida, el tamaño del dispositivo puede no estar limitado por el diámetro de una aguja. Por ejemplo, un implante sólido sólo puede inyectarse si tiene un área de sección transversal que le permita pasar a través de una aguja. Por tanto, puede usarse un tamaño de aguja más pequeño para materiales de formación de depósito líquidos inyectables. También puede proporcionar una administración de dosis más flexible que un implante sólido,

60

65

dado que puede variarse fácilmente la cantidad de material de depósito administrada.

La invención se define en las reivindicaciones, y se refiere a un material compuesto para la administración de fármacos que comprende: una pluralidad de micropartículas dispersas en una composición de medios. Las micropartículas comprenden: un fármaco; y un recubrimiento que comprende un material bioerosionable o un material biodegradable, en el que el material biodegradable se degrada químicamente *in vivo* de una manera que puede liberar el fármaco durante un periodo que es significativamente mayor que la vida *in vivo* normal del fármaco. La composición de medios comprende el fármaco disperso en un material de formación de depósito. La composición de medios está en forma líquida antes de la administración y está configurada para aumentar sustancialmente de viscosidad durante o después de inyectarse en el cuerpo de un mamífero, de modo que la forma de los medios después de la inyección es un sólido o un gel.

El material compuesto para la administración de fármacos según la invención también es para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades o lesiones oculares, en el que los métodos comprenden inyectar un material compuesto para la administración de fármacos tal como se describe en el presente documento en el ojo de un mamífero que lo necesita.

Descripción detallada

Los materiales compuestos para la administración de fármacos descritos en el presente documento comprenden una pluralidad de micropartículas dispersas en una composición de medios. En el material compuesto para la administración de fármacos, el fármaco está presente tanto en las micropartículas como en la composición de medios. La composición de medios comprende un material de formación de depósito y un fármaco disperso en el material de formación de depósito. Las micropartículas comprenden un fármaco y otros materiales tales como un recubrimiento bioerosionable o biodegradable. Por tanto, un material compuesto para la administración de fármacos puede ser un sistema de administración de fármacos *in situ*, *in vivo*. Las micropartículas comprenden partículas de fármaco recubiertas o partículas o microesferas de fármaco-polímero recubiertas, en las que el recubrimiento comprende un material bioerosionable o biodegradable.

Antes de la administración, los medios son un líquido, tal como un líquido de baja viscosidad. La baja viscosidad puede permitir la inyección de los medios. Cuando se inyectan unos medios en el cuerpo de un mamífero, los medios aumentan sustancialmente de viscosidad de modo que la forma de los medios en el cuerpo es un sólido o un gel. Un aumento sustancial de viscosidad incluye cualquier aumento de viscosidad que aumentaría sustancialmente la dificultad de inyectar un líquido a través de una aguja, tal como un aumento de aproximadamente al menos aproximadamente 1000 cP, al menos aproximadamente 10.000 cP, al menos aproximadamente 100.000 cP, al menos aproximadamente 500.000 cP o al menos aproximadamente 1.000.000 cP. Un sólido incluye un material que tiene una forma definida. Un gel incluye un material que tiene una forma definida en condiciones normales, pero que puede fluir tras la aplicación de una fuerza externa mayor que la fuerza gravitacional.

Una composición de medios incluye cualquier composición que comprende un material de formación de depósito. Un material de formación de depósito incluye un material que puede estar en forma líquida antes de la administración y puede aumentar sustancialmente de viscosidad para formar un sólido o un gel durante o después de inyectarse en el cuerpo de un mamífero. Los ejemplos de materiales de formación de depósito incluyen REGEL®, complejo de acetato isobutirato de sacarosa, poli-lactida-co-glicolida (PLGA) en una disolución orgánica y polilactida (PLA) en una disolución orgánica.

Algunos materiales de formación de depósito pueden comprender PLGA o PLA disueltas en un disolvente orgánico, tal como un disolvente orgánico soluble en agua. Cuando se inyecta la composición de medios, el disolvente se dispersa, dejando un depósito de PLGA o PLA sumergido en un entorno acuoso de fluido fisiológico. Dado que PLGA o PLA es insoluble en medios acuoso, puede precipitar rápidamente para formar un sólido tras el contacto con el fluido fisiológico. Los ejemplos de disolventes orgánicos adecuados para una composición de medios de PLGA o PLA pueden incluir: N-metil-2-pirrolidona, propilenglicol, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, triacetina, benzoato de etilo y benzoato de bencilo. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico puede comprender N-metil-2-pirrolidona, benzoato de bencilo o una combinación de los mismos. Un material de formación de depósito de PLGA/N-metil-2-pirrolidona está disponible de Atrix Lab con el nombre comercial ELIGARD®. Un material de formación de depósito de PLGA/benzoato de bencilo está disponible de Alza con el nombre comercial ALZAMER®.

Algunos materiales de formación de depósito pueden comprender acetato isobutirato de sacarosa disuelto en un disolvente orgánico miscible en agua tal como etanol o alcohol bencílico. La disolución tiene una baja viscosidad que puede mejorar la facilidad de administración con una aguja de calibre pequeño. Cuando se inyecta, el acetato isobutirato de sacarosa puede aumentar de viscosidad para formar un gel o un sólido. Un material de formación de depósito de acetato isobutirato de sacarosa está disponible de Durect con el nombre comercial SABER®.

Algunos materiales de formación de depósito pueden comprender un copolímero tribloque biodegradable termosensible que comprende bloques de PLGA hidrófobo (A) y bloques de polietilenglicol hidrófilos (PEG) (B) con una configuración de bloques ABA o BAB. REGEL®, desarrollado por MacroMed, es un copolímero tribloque ABA que

es soluble en agua. Una disolución acuosa de REGEL® es un líquido que fluye libremente a 15°C y que se transforma en un gel a la temperatura corporal cuando se inyecta. La tasa de liberación de fármaco puede ajustarse variando el contenido hidrófilo/hidrófobo, la concentración de polímero, el peso molecular y/o la polidispersidad del copolímero tribloque.

Algunos materiales de formación de depósito pueden comprender poloxámero 407, un copolímero tribloque que comprende un bloque hidrófobo central de polipropilenglicol que está flanqueado por dos bloques de PEG. Es un tensioactivo no iónico soluble en agua que forma una disolución acuosa con propiedades de gelificación termorreversibles. Una disolución con más del 20% del polímero muestra una baja viscosidad a bajas temperaturas, pero forma rápidamente una red rígida de gel semisólido a la temperatura corporal.

Algunos materiales de formación de depósito pueden comprender GELSITE®, disponible de DelSite Biotech. Inc. GELSITE® es un polisacárido ácido natural extraído y purificado a partir de la planta de aloe. El polímero, en disolución acuosa, forma un gel en presencia de calcio cuando se inyecta, atrapando de ese modo el fármaco y proporcionando una liberación sostenida.

En la composición de medios se dispersan una pluralidad de micropartículas. El término “disperso” incluye mezclar las micropartículas en la composición de medios, de modo que una fracción sustancial de las micropartículas, tal como al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 90% o al menos aproximadamente el 99%, tengan contacto con, o estén rodeadas por, una composición de medios. Las micropartículas individuales o las agrupaciones de micropartículas pueden dispersarse en una composición de medios. Las micropartículas pueden dispersarse de manera prácticamente homogénea o pueden dispersarse de manera heterogénea.

Las micropartículas incluyen un fármaco, incluyendo cualquier compuesto o sustancia reconocida en la Farmacopea oficial de los Estados Unidos, la Farmacopea Homeopática oficial de los Estados Unidos o el Formulario Nacional oficial, o cualquier suplemento de cualquier de ellos; y cualquier compuesto o sustancia destinada para su uso en el diagnóstico, la cura, la mitigación, el tratamiento o la prevención de una enfermedad en humanos u otros animales; y cualquier sustancia distinta de alimento o agua destinada para afectar a la estructura o a cualquier función del cuerpo del humano u otros animales.

Algunos ejemplos de fármacos pueden incluir: inhibidores de ACE, citocinas endógenas, agentes que influyen en la membrana basal, agentes que influyen en el crecimiento de células endoteliales, agonistas o bloqueadores adrenérgicos, agonistas o bloqueadores colinérgicos, inhibidores de aldosa reductasa, analgésicos, anestésicos, antialérgicos, agentes antiinflamatorios, antihipertensores, vasopresores, antibacterianos, antivíricos, antifúngicos, antiprotazoarios, antiinfecciosos, agentes antitumorales, antimetabolitos, agentes antiangiogénicos, inhibidores de tirosina cinasa, antibióticos tales como aminoglucósidos tales como gentamicina, kanamicina, neomicina y vancomicina; amfenicoles tales como cloramfenicol; cefalosporinas tales como clorhidrato de cefazolina; penicilinas tales como ampicilina, penicilina, carbenicilina, oxilicina, metilicina; lincosamidas tales como lincomicina; antibióticos polipeptídicos tales como polimixina y bacitracina; tetraciclinas tales como tetraciclina; quinolonas tales como ciproflaxina; sulfonamidas tales como cloramina T; y sulfonas tales como ácido sulfanílico como entidad hidrófila, fármacos antivíricos, por ejemplo, aciclovir, ganciclovir, vidarabina, azidotimidina, didesoxiinosina, didesoxicitosina, dexametasona, ciproflaxina, antibióticos solubles en agua, tales como aciclovir, ganciclovir, vidarabina, azidotimidina, didesoxiinosina, didesoxicitosina; epinefrina; isoflurfato; adriamicina; bleomicina; mitomicina; ara-C; actinomicina D; y analgésicos de escopolamina; tales como codeína, morfina, cetorolaco, naproxeno, un anestésico, por ejemplo, lidocaína; agentes adrenérgicos tales como bloqueadores α -adrenérgicos, bloqueadores β -adrenérgicos, agonistas α -adrenérgicos tales como agonistas del receptor alfa-2 adrenérgico, agonistas β -adrenérgicos, por ejemplo, efedrina, epinefrina, timolol y brimonidina; inhibidor de aldosa reductasa, por ejemplo, epalrestat, ponalrestat, sorbinil, tolrestat; antialérgico, por ejemplo, cromolina, beclometasona, dexametasona y flunisolida; colquicina, agentes anihelmínticos, por ejemplo, ivermectina y suramina de sodio; agentes antiamebianos, por ejemplo, cloroquina y clortetraciclina; y agentes antifúngicos, por ejemplo, anfotericina, compuestos antiangiogénesis tales como acetato de anecortave, retinoides tales como tazaroteno, agentes antiglaucoma, tales como brimonidina (ALPHAGAN® y ALPHAGAN P®), acetazolamida, bimatoprost (LUMIGAN®), timolol, mebefunolol; memantina; 2ME2; antineoplásicos, tales como vinblastina, vincristina, interferones α , β y γ , antimetabolitos, tales como análogos de ácido fólico, análogos de purina y análogos de pirimidina; inmunodepresores tales como azatioprina, ciclosporina y mizoribina; agentes mióticos, tales como carbacol, agentes midriáticos tales como atropina, ranibizumab, bevacizumab, inhibidores de proteasa tales como aprotinina, camostat, gabexato, vasodiladores tales como bradiquinina, y diversos factores de crecimiento, tales como factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de fibroblastos básicos y factores de crecimiento de nervios. En algunas realizaciones, el fármaco es timolol, brimonidina, bimatoprost, cetorolaco, dexametasona, memantina, acetato de prednisolona, acetónido de triamcinolona, ranibizumab o bevacizumab. La referencia a un fármaco incluye una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco del fármaco.

En algunas realizaciones, pueden usarse dos o más fármacos diferentes en una formulación. Los fármacos pueden mezclarse juntos en cualquiera de las microesferas o pueden mezclarse juntos en la composición de medios, o pueden estar separados. Por ejemplo, un conjunto de microesferas puede contener un fármaco y un conjunto diferente de microesferas puede contener un segundo fármaco. En algunas realizaciones, puede usarse una formulación que

comprende un primer conjunto de microesferas que comprenden ranibizumab o bevacizumab y un segundo conjunto de microesferas que comprenden un fármaco diferente para tratar la degeneración macular o la retinopatía diabética.

Después de que el material de medios aumente de viscosidad para formar un sólido o un gel, las micropartículas y el fármaco que no forman parte de una micropartícula (“fármaco de medios”) pueden encapsularse en el sólido o gel, de modo que puede limitarse el contacto entre el fluido fisiológico y el fármaco de medios. Con el tiempo, el fluido fisiológico puede penetrar lentamente en el material de medios y liberar el fármaco de medios. Eventualmente, el fluido fisiológico también puede comenzar a penetrar en las micropartículas, de modo que el fármaco puede comenzar a liberarse de las micropartículas. La composición de fármaco de medios puede liberarse hasta 1 mes, hasta 2 meses, hasta o 3 meses, o posiblemente más, después de la inyección.

Una composición de medios líquida, tal como una composición de medios líquida de baja viscosidad, puede permitir la administración de un fármaco a través de una aguja muy pequeña, tal como de calibre 25 aproximadamente o de calibre 30 aproximadamente. El uso de una aguja pequeña puede reducir el riesgo de efectos adversos graves inducidos por la aguja. El uso de una aguja pequeña puede ser especialmente beneficioso para la inyección de una formulación que comprende un fármaco en el humor vítreo del ojo. Para la inyección en la parte posterior del área del ojo, tal como el humor vítreo, una aguja más pequeña reduce la probabilidad de efectos adversos graves inducidos por la aguja, tales como endoftalmitis, separación de la retina, separación del vítreo y dolor intenso.

La inyección de una composición de medios líquida de baja viscosidad que solidifique o gelifique *in vivo* proporciona ventajas de seguridad significativas con respecto a otros métodos de implantación de dispositivos sólidos. Por ejemplo, la inyección de un líquido de liberación sostenida a una formulación sólida puede evitar la implantación quirúrgica de un dispositivo sólido de un tamaño similar en el ojo. Una aguja de calibre estrecho puede minimizar el traumatismo en el ojo en comparación con la implantación quirúrgica y, por tanto, puede minimizar la pérdida de fluido vítreo, puede disminuir la probabilidad de separación de la retina y del vítreo y puede reducir en gran medida el riesgo de infección, tal como endoftalmitis.

Unos medios solidificantes o gelificantes pueden atrapar a las micropartículas y a las partículas de fármaco a medida que la formulación entra en el vítreo. Las formulaciones líquidas que comprenden micropartículas o partículas de fármaco que no experimentan un cambio de fase pueden “formar un penacho” y/o sedimentar en la retina posterior, lo que puede provocar ceguera temporal. Además, las formulaciones que forman un penacho pueden sedimentar en la lente, donde pueden provocar manchas u opacidades vítreas. Las partículas pequeñas también pueden endocitarse dentro de una célula, donde se degradan y se “tirán” rápidamente, iniciando de ese modo una respuesta inflamatoria local.

La penetración de micropartículas puede comenzar después de que una cantidad sustancial de fármaco se haya liberado de los medios. Si el grosor de los recubrimientos de micropartícula varía dentro de una pluralidad de micropartículas, las partículas con recubrimientos más delgados pueden comenzar a liberar el fármaco antes que las partículas con recubrimientos más gruesos. Por tanto, un intervalo de grosor de recubrimiento puede ayudar a controlar la liberación de fármaco con el tiempo. Una pluralidad de microesferas puede tener una variedad de materiales de recubrimiento, de modo que diferentes materiales de recubrimiento permiten diferentes propiedades de liberación. Por tanto, una variedad de materiales de recubrimiento puede ayudar a controlar la liberación de fármaco con el tiempo.

Las micropartículas incluyen cualquier partícula que tenga un tamaño alrededor del intervalo de micrómetros o μm , o más pequeño, tal como de aproximadamente $0,01 \mu\text{m}$ a aproximadamente $1000 \mu\text{m}$, de aproximadamente $1 \mu\text{m}$ a aproximadamente $300 \mu\text{m}$, de aproximadamente $10 \mu\text{m}$ a aproximadamente $100 \mu\text{m}$. Las micropartículas pueden ser de cualquier forma, tal como prácticamente esférica (por ejemplo, microesferas), esferoide, elipsoide, cilíndrica o en forma de varilla.

Dado que las micropartículas son muy pequeñas, pueden administrarse a través de una aguja muy pequeña, tal como de calibre 25 aproximadamente o de calibre 30 aproximadamente. El uso de una aguja pequeña puede reducir el riesgo de efectos adversos graves inducidos por la aguja, tal como se explicó anteriormente.

Una micropartícula comprende un fármaco, tal como se describió anteriormente, y un recubrimiento. El recubrimiento comprende un material bioerosionable o un material biodegradable.

Un material bioerosionable incluye cualquier material que se erosiona *in vivo*. Los materiales bioerosionables no se degradan necesariamente de manera química *in vivo*, pero pueden dispersarse o disolverse *in vivo* de una manera que puedan liberar una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco durante un periodo que es significativamente mayor que la vida *in vivo* normal del fármaco. Los ejemplos de materiales bioerosionables incluyen: polivinilpirrolidina (PVP), carboximetilcelulosa (CMC), poli(cloruro de vinilo) (PVC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y poliortoéster.

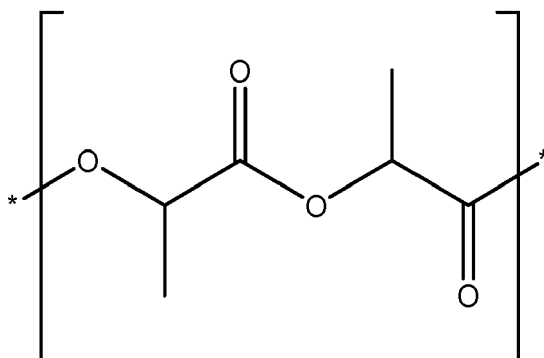
Un material biodegradable incluye un material que se degrada químicamente *in vivo* de una manera que puede liberar una cantidad terapéuticamente eficaz de fármaco durante un periodo que es significativamente mayor que la vida *in vivo* normal del fármaco. Un material biodegradable puede ser un único polímero o copolímero, o cualquier combinación o mezcla de polímeros. Los ejemplos de materiales poliméricos biodegradables pueden incluir: polímeros

elaborados de monómeros tales como ésteres, éteres, anhídridos, amidas, ortoésteres, que cuando se degradan dan como resultado productos de degradación fisiológicamente aceptables. Los materiales poliméricos pueden estar reticulados o no reticulados. Si están reticulados, pueden estar ligeramente reticulados, tal como menos del 5% o el 1% reticulados.

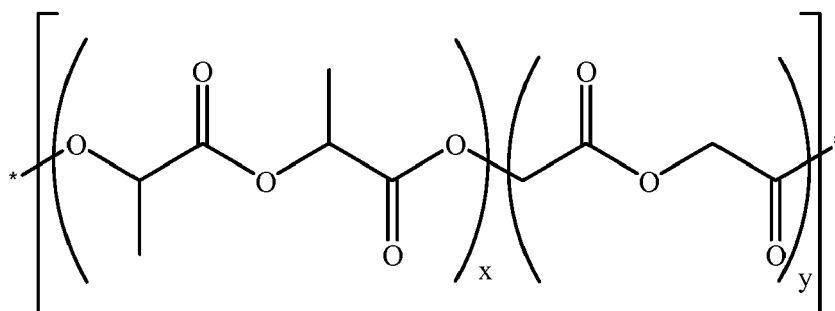
Algunos materiales poliméricos biodegradables pueden incluir polímeros de ácidos carboxílicos hidroxialifáticos, o bien homopolímeros o bien copolímeros, y polisacáridos. Entre los poliésteres de interés se incluyen homopolímeros o copolímeros de ácido D-láctico, ácido L-láctico, ácido láctico racémico, ácido glicólico, caprolactona y combinaciones de los mismos. Para algunos copolímeros de ácido glicólico y láctico, la biodegradación puede verse afectada por la razón de ácido glicólico con respecto a láctico.

En algunas realizaciones, el material polimérico biodegradable puede comprender PLA, PLGA, un polianhídrido o un poliortooéster (POE), o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la polilactida puede ser de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 100%, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 70%, de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 80%, de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 90% o de aproximadamente el 90% a aproximadamente el 100% del peso del material polimérico. En algunas realizaciones, la poli(lactida-co-glicolida) puede ser de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 100%, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 70%, de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 80%, de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 90% o de aproximadamente el 90% a aproximadamente el 100% del peso del material polimérico.

Polilactida, ácido poliláctico o PLA incluye poli(D,L-lactida) y también puede identificarse mediante el número de CAS 26680-10-4, y puede representarse por la fórmula:



Ácido poli(láctico-co-glicólico), poli(lactida-co-glicolida) o PLGA incluye (D,L-lactida-co-glicolida), también puede identificarse mediante el número de CAS 26780-50-7, y puede representarse por la fórmula:



Por tanto, la PLGA comprende uno o más bloques de unidades de repetición de D,L-lactida y uno o más bloques de unidades de repetición de glicolida, en la que puede variar el tamaño y el número de los respectivos bloques.

El porcentaje molar de cada monómero en el copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) puede ser del 0-100%, aproximadamente el 15-85%, aproximadamente el 25-75% o aproximadamente el 35-65%. En algunas realizaciones, la D,L-lactida puede ser de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 75%, de aproximadamente el 48% a aproximadamente el 52%, o de aproximadamente el 50%; o de aproximadamente el 73% a aproximadamente el 77%, o aproximadamente el 75% del polímero de PLGA en base molar. El resto del polímero puede ser

- 5 esencialmente unidades de repetición de glicolida. Por ejemplo, la glicolida puede ser de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 23% a aproximadamente el 27%, o aproximadamente el 25%; o de aproximadamente el 48% a aproximadamente el 52%, o aproximadamente el 50% del polímero de PLGA en base molar. Pueden estar presentes otros grupos en pequeñas cantidades, tales como grupos terminales o caperuzas. En algunas realizaciones, se usan copolímeros de PLGA junto con polímeros de polilactida.
- En algunas realizaciones, un recubrimiento puede comprender PLA, PLGA, PVP, CMC, PVC, HPMC, polioctoéster o PEG.
- 10 En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas tiene 3 recubrimientos diferentes, un primer grupo que tiene un recubrimiento de PLGA, un segundo grupo que tiene un recubrimiento de PLA y un tercer grupo que tiene un recubrimiento de POE.
- 15 El grosor de un recubrimiento puede variar. En algunas realizaciones, un recubrimiento puede tener un grosor de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm , aproximadamente 1 μm , aproximadamente 2 μm , aproximadamente 3 μm , aproximadamente 4 μm , aproximadamente 5 μm o cualquier grosor en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.
- 20 En algunas realizaciones, una pluralidad de micropartículas puede tener varios grosores de recubrimiento diferentes. Por ejemplo, las micropartículas pueden tener 2, 3, 4, 5 o más grosores de recubrimiento diferentes y/o tipos de materiales de recubrimiento. En algunas realizaciones, las micropartículas pueden tener:
- 25 a) 2 grosores de recubrimiento tales como: aproximadamente 1 μm y aproximadamente 2 μm , 1 μm y 3 μm , 1 μm y 4 μm , 1 μm y 5 μm , 2 μm y 3 μm , 2 μm y 4 μm , 2 μm y 5 μm , 3 μm y 4 μm , 3 μm y 5 μm , 4 μm y 5 μm ;
- b) 3 grosores de recubrimiento tales como 1 μm , 2 μm y 3 μm ; 1 μm , 2 μm y 4 μm ; 1 μm , 3 μm y 4 μm ; 2 μm , 3 μm y 4 μm ; 1 μm , 2 μm y 5 μm ; 1 μm , 3 μm y 5 μm ; 2 μm , 3 μm y 5 μm ; 1 μm , 4 μm y 5 μm ; 2 μm , 4 μm y 5 μm ; 3 μm , 4 μm y 5 μm ; 1 μm , 2 μm , 3 μm , 4 μm y 5 μm ;
- 30 c) 4 grosores de recubrimiento tales como 2 μm , 3 μm , 4 μm y 5 μm ; 1 μm , 3 μm , 4 μm y 5 μm ; 1 μm , 2 μm , 4 μm y 5 μm ; 1 μm , 2 μm , 3 μm y 5 μm ; 1 μm , 2 μm , 3 μm y 4 μm ; o
- d) 5 grosores de recubrimiento tales como 1 μm , 2 μm , 3 μm , 4 μm y 5 μm .
- 35 En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas puede comprender un primer tipo de microesferas que comprenden un recubrimiento de PLA con un grosor de aproximadamente 1 μm ; un segundo tipo de microesferas que comprenden un recubrimiento de PLA con un grosor de aproximadamente 2 μm ; un tercer tipo de microesferas que comprenden un recubrimiento de PLA con un grosor de aproximadamente 3 μm ; un cuarto tipo de microesferas que comprenden un recubrimiento de PLA con un grosor de aproximadamente 4 μm ; y un quinto tipo de microesferas que
- 40 comprenden un recubrimiento de PLA con un grosor de aproximadamente 5 μm .
- Algunos ejemplos de aproximadamente 1 μm pueden incluir: 0,5 μm , 0,6 μm , 0,7 μm , 0,8 μm , 0,9 μm , 1,0 μm , 1,1 μm , 1,2 μm , 1,3 μm , 1,4 μm .
- 45 Algunos ejemplos de aproximadamente 2 μm pueden incluir: 1,5 μm , 1,6 μm , 1,7 μm , 1,8 μm , 1,9 μm , 2,0 μm , 2,1 μm , 2,2 μm , 2,3 μm , 2,4 μm .
- Algunos ejemplos de aproximadamente 3 μm pueden incluir: 2,5 μm , 2,6 μm , 2,8 μm , 2,8 μm , 2,9 μm , 3,0 μm , 3,1 μm , 3,2 μm , 3,3 μm , 3,4 μm .
- 50 Algunos ejemplos de aproximadamente 4 μm pueden incluir: 3,5 μm , 3,6 μm , 3,7 μm , 3,8 μm , 3,9 μm , 4,0 μm , 4,1 μm , 4,2 μm , 4,3 μm , 4,4 μm .
- Algunos ejemplos de aproximadamente 5 μm pueden incluir: 4,5 μm , 4,6 μm , 4,7 μm , 4,8 μm , 4,9 μm , 5,0 μm , 5,1 μm , 5,2 μm , 5,3 μm , 5,4 μm .
- 55 Además de recubrirse con un material bioerosionable o material biodegradable, una micropartícula puede incluir un material bioerosionable o un material biodegradable dentro del recubrimiento con el fármaco y, por tanto, puede prolongar adicionalmente la administración de un fármaco. Si el interior de una micropartícula comprende un material bioerosionable o un material biodegradable, la cantidad puede variar. En algunas realizaciones, el material bioerosionable o material biodegradable puede ser de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 90%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 70%, de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 90% o de
- 60

aproximadamente el 50% a aproximadamente el 85% en peso de una micropartícula.

La cantidad de fármaco en una micropartícula puede variar. En algunas realizaciones, el fármaco puede ser de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 90%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 70%, de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 60% o de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 90% en peso de una micropartícula.

En algunas realizaciones, las micropartículas pueden comprender PLGA, PLA o una combinación de las mismas cargadas con un agente terapéuticamente eficaz y un recubrimiento biodegradable o bioerosionable.

En algunas realizaciones, un material compuesto para la administración de fármacos puede administrar una cantidad eficaz del fármaco en el sitio de inyección durante un periodo de tiempo más largo que: una composición que comprende el material de medios y la misma cantidad del fármaco sin ninguna micropartícula y/o una pluralidad de micropartículas que comprenden la misma cantidad del fármaco sin ningún material de medios.

En algunas realizaciones, un material compuesto para la administración de fármacos puede proporcionar una liberación sostenida de un fármaco a lo largo de un periodo de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 3 años, de aproximadamente 2 meses a aproximadamente 2 años, de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 12 meses, al menos aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 12 meses o más. Esta liberación sostenida puede reducir el riesgo de efectos adversos graves inducidos por la aguja porque puede reducir la frecuencia de las inyecciones. La reducción de la frecuencia de las inyecciones en el ojo puede reducir el riesgo de acontecimientos adversos graves inducidos por la aguja, y los pacientes pueden preferirlo. Por tanto, puede ser deseable un sistema de administración de fármacos que permita que las inyecciones estén separadas al menos aproximadamente 3 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 12 meses o más.

En algunas realizaciones, la administración de orden pseudocero de un fármaco puede obtenerse a lo largo de un periodo de tiempo prolongado variando (1) el grosor de recubrimiento de las micropartículas cargadas con fármaco, (2) el número total de grosores de recubrimiento diferentes en las micropartículas cargadas con fármaco (3), el número de micropartículas dentro de cada grupo de recubrimiento y/o (4) el polímero biodegradable o bioerosionable usados para preparar la micropartícula.

El material compuesto para la administración de fármacos es para su uso en el tratamiento de cualquier enfermedad o lesión ocular, incluyendo las siguientes:

MACULOPATÍAS/DEGENERACIÓN RETINIANA: degeneración macular asociada con la edad (DMAE) no exudativa, degeneración macular asociada con la edad (DMAE) exudativa, neovascularización coroidea, retinopatía diabética, neurorretinopatía macular aguda, coriorretinopatía serosa central, edema macular cistoide, edema macular diabético.

UVEÍTIS/RETINITIS/COROIDITIS: epitelopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, infecciones (sífilis, enfermedad de Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveítis intermedia (*pars planitis*), coroiditis multifocal, síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes (SMPBE), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpinginosa, fibrosis subretiniana y síndrome de uveítis, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

ENFERMEDADES VASCULARES/ENFERMEDADES EXUDATIVAS: enfermedad por oclusión de la arteria retiniana, oclusión de la vena retiniana central, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de la vena retiniana ramificada, cambios hipertensores en el fondo, síndrome isquémico ocular, microaneurismas de la arteria retiniana, enfermedad de Coats, telangiectasis parafoveal, oclusión de la vena hemirretiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria retiniana central, oclusión de la arteria retiniana ramificada, enfermedad de la arteria carótida (EAC), angiítis de la rama congelada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, estrías angioides, vitreorretinopatía exudativa familiar, enfermedad de Eales.

TRAUMÁTICAS/QUIRÚRGICAS: oftalmia simpática, enfermedad retiniana uveítica, desprendimiento de la retina, traumatismo, láser, PDT (*photo-dynamic therapy*, terapia fotodinámica), fotocoagulación, hipoperfusión durante cirugía, retinopatía por radiación, retinopatía por trasplante de médula ósea.

TRASTORNOS PROLIFERATIVOS: vitreorretinopatía proliferativa y membranas epirretinales, retinopatía diabética proliferativa, retinopatía del prematuro (fibroplasia retrolental).

TRASTORNOS INFECCIOSOS: histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, síndrome de presunta histoplasmosis ocular (SPHO), endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades retinianas asociadas con infección por VIH, enfermedad coroidea asociada con infección por VIH, enfermedad uveítica asociada con infección por VIH, retinitis viral, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana externa progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neurorretinitis difusa unilateral subaguda, miásis.

TRASTORNOS GENÉTICOS: retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos con distrofias retinianas asociadas, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofia de conos, *fundus flavimaculatus*, enfermedad de Best, distrofia en el patrón del epitelio pigmentario retiniano, retinosquiasis ligada al cromosoma X, distrofia del fondo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia cristalina de Bietti, pseudoxantoma elástico, síndrome de Osler Weber.

DESGARROS/AGUJEROS EN LA RETINA: desprendimiento de la retina, agujero macular, desgarro retiniano gigante.

TUMORES: enfermedad retiniana asociada con tumores, tumores sólidos, metástasis tumoral, tumores benignos, por ejemplo, hemangiomas, neurofibromas, tracomas y granulomas piogénicos, hipertrofia congénita del EPR, melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinado de la retina y del epitelio pigmentario retiniano, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo ocular, astrocitoma retiniano, tumores linfocitos intraoculares.

OTRAS: coroidopatía interna punteada, epitelopatía pigmentaria placoide posterior multifocal aguda, degeneración retiniana miópica, epitelitis pigmentaria retiniana aguda, trastornos inflamatorios e inmunitarios oculares, insuficiencias vasculares oculares, rechazo al injerto de córnea y glaucoma neovascular.

Ejemplo 1

Se separa un lote de microesferas cargadas con fármaco en 3 porciones. Se recubre la primera porción con PLGA. Se recubre la segunda porción con PLA que tiene un segundo grosor. Se recubre la tercera porción con un poliortoéster [POE] que tiene un tercer grosor. El POE es un polímero de poli(ortoéster) elaborado mediante polimerización por condensación de 3,9-dietiliden-2,4,8,10-tetraoxaespиро[5.5]undecano (DETOSU), ciclohexanodimetanol (CDM), trietilenglicol (TEG) y 1,10-decanodiol (DD). Se añade trietilenglicol-glicolida (TEG-GL) como catalizador ácido latente para iniciar la hidrólisis de la estructura principal de POE. El peso molecular del polímero de POE es de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 35.000 Daltons. Se mezclan las microesferas recubiertas de los tres grupos con unos medios de formación de depósito solidificantes que contienen el mismo fármaco. Una vez que se inyecta la suspensión en el vítreo a través de una aguja de calibre estrecho, solidifica casi instantáneamente, atrapando a las microesferas. A medida que el depósito se erosiona lentamente, se libera en primer lugar el fármaco del depósito. Esto va seguido por la liberación de las microesferas en el primer grupo, el segundo grupo y el tercer grupo, respectivamente.

Ejemplo 2

Se suspenden microesferas de PLGA cargadas con el compuesto 1 con recubrimientos de PLA de 1, 2, 3, 4 y 5 μm de grosor, respectivamente, en una formulación del compuesto 1 en ReGel y se ajustan la viscosidad, el pH y la fuerza iónica. A continuación, se liofiliza la suspensión de microesferas con fines de estabilidad y se almacena (las microesferas también pueden liofilizarse en presencia de fármaco "libre" para proporcionar una dosis en bolo, si se desea, tras la reconstitución e inyección). Después de la reconstitución, se inyecta la formulación, mantenida a 5°C, a través de una aguja de calibre 30 en el vítreo de un animal y la formulación gelifica instantáneamente a la temperatura del vítreo, aproximadamente 37°C, atrapando a las microesferas.

Una vez en el vítreo, el ReGel comienza a liberar el compuesto 1. A medida que el ReGel experimenta bioerosión, se libera fármaco adicional y las microesferas recubiertas comienzan a exponerse al entorno acuoso dentro del vítreo. A medida que las microesferas se exponen al entorno acuoso a 37°C, los recubrimientos comienzan a experimentar bioerosión.

Las microesferas dentro del recubrimiento de 1 μm tienen su matriz de PLGA que contiene fármaco expuesta en primer lugar y comienzan a liberar el compuesto 1. Mientras tanto, las microesferas con recubrimiento intacto aún no liberan el fármaco. A medida que transcurre el tiempo, se erosiona el recubrimiento en las microesferas dentro del recubrimiento de 2 μm y comienza a exponer su matriz de PLGA que contiene fármaco, y comienza a liberarse el fármaco. Aproximadamente al mismo tiempo, comienza a agotarse el fármaco en el ReGel y en las microesferas en el recubrimiento de 1 μm .

Algún tiempo después, el recubrimiento de 3 μm en el tercer grupo de microesferas se retira biológicamente, y este grupo comienza a liberar el compuesto 1, a medida que se agota la liberación del fármaco de las microesferas de liberación anteriores (por ejemplo, las que tienen recubrimientos de 1 μm y 2 μm). Esto va seguido, algún tiempo después, por la erosión de los recubrimientos de 4 μm y 5 μm de las microesferas recubiertas más pesadas y, posteriormente, se libera más fármaco.

A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de componentes, propiedades tales como el peso molecular, condiciones de reacción, etc., usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas

son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretendan obtener. Como mínimo, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, debe interpretarse cada parámetro numérico al menos a la luz del número de dígitos significativos notificados y aplicando técnicas de redondeo convencionales.

5 Debe interpretarse que los términos “un”, “una”, “el/la” y referentes similares usados en el contexto de describir la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente de otro modo por el contexto.

10 En el presente documento se describen determinadas realizaciones, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención.

15 En conclusión, debe entenderse que las realizaciones divulgadas en el presente documento son ilustrativas de los principios de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Material compuesto para la administración de fármacos, que comprende:
 - 5 una pluralidad de micropartículas dispersas en una composición de medios;
 - en el que las micropartículas comprenden:
 - 10 un fármaco; y
 - un recubrimiento que comprende un material bioerosionable o un material biodegradable, en el que el material biodegradable se degrada químicamente *in vivo* de una manera que puede liberar el fármaco durante un periodo que es significativamente mayor que la vida *in vivo* normal del fármaco; y
 - 15 en el que la composición de medios comprende el fármaco disperso en un material de formación de depósito;
 - y en el que la composición de medios está en forma líquida antes de la administración y está configurada para aumentar sustancialmente de viscosidad durante o después de inyectarse en el cuerpo de un mamífero, de modo que la forma de los medios después de la inyección es un sólido o un gel.
- 20 2. Material compuesto para la administración de fármacos según la reivindicación 1, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o lesión ocular, en el que el método comprende inyectar el material compuesto para la administración de fármacos en el ojo de un mamífero que lo necesita .
- 25 3. Material compuesto para la administración de fármacos para su uso según la reivindicación 2, en el que la enfermedad ocular es degeneración macular o retinopatía diabética.
4. Material compuesto para la administración de fármacos o material compuesto para la administración de fármacos para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el fármaco es timolol, brimonidina, bimatoprost, ceterolaco, dexametasona, memantina, acetato de prednisolona, acetónido de triamcinolona, ranibizumab o bevacizumab.
- 30 5. Material compuesto para la administración de fármacos o material compuesto para la administración de fármacos para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el fármaco es ranibizumab.
- 35 6. Material compuesto para la administración de fármacos o material compuesto para la administración de fármacos para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el recubrimiento comprende polilactida, poli-lactida-co-glicolida, polivinilpirrolidina, carboximetilcelulosa, PVC, hidroximetilpropilcelulosa, poliortoéster o un polietilenglicol.
- 40 7. Material compuesto para la administración de fármacos o material compuesto para la administración de fármacos para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el recubrimiento comprende polilactida.
- 45 8. Material compuesto para la administración de fármacos o material compuesto para la administración de fármacos para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el recubrimiento tiene un grosor de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm .
- 50 9. Material compuesto para la administración de fármacos o material compuesto para la administración de fármacos para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la pluralidad de micropartículas comprende:
 - 55 un primer tipo de microesferas que comprenden un recubrimiento polimérico que tiene un grosor de aproximadamente 1 μm ;
 - un segundo tipo de microesferas que comprenden un recubrimiento polimérico que tiene un grosor de aproximadamente 2 μm ;
 - 60 un tercer tipo de microesferas que comprenden un recubrimiento polimérico que tiene un grosor de aproximadamente 3 μm ;
 - un cuarto tipo de microesferas que comprenden un recubrimiento polimérico que tiene un grosor de aproximadamente 4 μm ; y
 - 65

un quinto tipo de microesferas que comprenden un recubrimiento polimérico que tiene un grosor de aproximadamente 5 μm .

- 5 10. Material compuesto para la administración de fármacos o material compuesto para la administración de fármacos para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las microesferas comprenden además poli-lactida-co-glicolida, polilactida o una combinación de las mismas cargadas con fármaco.
- 10 11. Material compuesto para la administración de fármacos o material compuesto para la administración de fármacos para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material de formación de depósito comprende: un copolímero biodegradable que comprende bloques de poli-lactida-co-glicolida y bloques de polietilenglicol, un complejo de acetato isobutirato de sacarosa, una poli-lactida-co-glicolida en una disolución orgánica o una polilactida en una disolución orgánica.
- 15 12. Material compuesto para la administración de fármacos o material compuesto para la administración de fármacos para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el polímero es un polímero de polilactida.