



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 301 084**

51 Int. Cl.:
A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05815330 .5**

86 Fecha de presentación : **13.12.2005**

87 Número de publicación de la solicitud: **1827377**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54 Título: **Implante de formación *in situ* para animales.**

30 Prioridad: **14.12.2004 EP 04029498**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2008

73 Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Sautter, Caroline y**
Isele, Ute

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 301 084 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

Implante de formación *in situ* para animales.

5 Se han hecho muchos intentos para desarrollar formulaciones galénicas, aplicables como vehículos de liberación lenta en la administración de fármacos. La mayor parte de las veces estos vehículos de liberación lenta son polímeros, normalmente compuestos por resinas termoplásticas, que se licuan o se ablandan tras el calentamiento y vuelven a solidificarse tras el enfriamiento, se forman generalmente en la estructura deseada según su uso, por ejemplo, como clips, grapas o implantes quirúrgicos, antes de la inserción en el organismo. Una vez que se inserta, conservan su
10 forma.

Sorprendentemente, sólo algunos de estos sistemas de liberación lenta, por ejemplo, Profact[®], Zoladex[®] y Atridox[®], alcanzaron la fase comercial lo que indica aparentemente que los vehículos de liberación lenta conocidos muestran efectos secundarios no deseados dificultando la comercialización.

15 Cuando se usan como dispositivos de administración de fármacos, se incorpora el fármaco dentro de la composición polimérica y la forma del dispositivo se forma fuera del organismo. Entonces, este implante sólido se inserta normalmente en el organismo de un ser humano o animal a través de una incisión. Ciertos polímeros pueden inyectarse por medio de una jeringa como una composición líquida. Composiciones poliméricas líquidas biodegradables aplicables para sistemas de administración de fármacos de liberación lenta se describen, por ejemplo, en la patente estadounidense nº 5.702.716 y en la patente estadounidense nº 4.938.763. Estas composiciones poliméricas se administran en el organismo en un estado líquido o, alternativamente, como una solución, normalmente por medio de una jeringa. En el organismo la composición coagula o cura dando un sólido. Un tipo de composición polimérica consiste en un polímero o copolímero termoplástico no reactivo disuelto en un disolvente miscible en agua. Esta solución
20 polimérica se coloca en el organismo en el que el polímero se espesa o se solidifica tras la disipación o difusión del disolvente en el tejido corporal circundante.

Se sabe que la presencia de un plastificante dentro de una composición de liberación sostenida anticipa la liberación del material bioactivo por el polímero. Se han usado plastificantes conocidos para potenciar la administración de fármacos a partir de sistemas de administración de liberación lenta, por ejemplo descritos por K. Juni en Chem. Pharm. Bull. 33, 1609 (1985) y por Wong *et al.* en la patente estadounidense nº 4.127.127. Aunque se usan plastificantes líquidos insolubles en agua para ablandar el polímero o copolímero, aumentando el coeficiente de difusión para fármacos no iónicos, se aplican plastificantes solubles en agua, si el objetivo es crear una estructura microporosa de la composición polimérica, provocada por su lixiviación lenta desde la resina polimérica tras la exposición a un entorno acuoso, haciendo así la composición más permeable a los fármacos.
30

Aunque las composiciones poliméricas líquidas conocidas han mostrado sus ventajas en el uso para la liberación sostenida de fármacos en aplicaciones médicas, sus velocidades de liberación normalmente son ligeramente controlables y generalmente demasiado altas. Normalmente, minutos u horas tras la implantación de la composición, se observa un pico no deseado del agente bioactivo en el nivel en sangre, seguido por la liberación lenta dirigida a lo largo del tiempo. Este pico es potencialmente nocivo ya que puede conducir a sobredosis y efectos tóxicos. Más allá de esto, se reduce el tiempo global para una liberación de una cantidad eficaz de fármacos. Por tanto, existe una necesidad de una composición polimérica líquida, que permite el control de la administración de fármacos a lo largo de un periodo definido, preferiblemente largo.
40

El documento EP 0 950 403 describe la adición de vehículos protectores como aceites vegetales a sistemas de administración *in situ* para reducir el arranque inicial del implante de formación *in situ*.
45

Sorprendentemente, las propiedades de liberación y de biodegradación de un sistema a base de polímero de liberación lenta pueden mejorarse significativamente si la composición polimérica contiene, además de una matriz sólida, microporosa de un polímero termoplástico y un material bioactivo, un gran exceso de un tercer componente, que no sólo sirve como disolvente para el polímero termoplástico sino que también actúa como agente de modificación de la velocidad controlando la velocidad de liberación del material bioactivo. No obstante, a continuación se denominará este tercer componente como disolvente.
50

Por tanto, la presente invención se refiere, en primer lugar, a una composición para formar un implante sólido *in situ* dentro de un organismo mediante la exposición a fluidos corporales, adecuada para una liberación controlada de material bioactivo, que comprende un polímero termoplástico, biodegradable, farmacéuticamente aceptable, que es insoluble en medios acuosos o fluidos corporales de seres humanos o de animales, un disolvente orgánico insoluble en agua o de manera preferible ligeramente soluble en agua, biodegradable, farmacéuticamente aceptable y un agente biológicamente activo, caracterizada porque la cantidad en peso de dicho disolvente es superior a la de dicho polímero termoplástico.
55

Otro objeto es proporcionar una composición mejorada según esto para un sistema de administración de fármacos de liberación lenta que puede administrarse en forma líquida en el organismo.
60

Un objeto adicional es proporcionar una composición según esto que forma una matriz sólida dentro del organismo tras la administración en forma líquida, que puede liberar un fármaco a lo largo de un periodo de tiempo deseado.
65

ES 2 301 084 T3

Aún otro objeto es proporcionar composición según esto que permite el control de la cantidad y de la velocidad de la administración de fármacos a lo largo de un periodo preferiblemente largo.

5 Por tanto, la invención se refiere a un sistema polimérico, a un método para tratamiento terapéutico usando el sistema polimérico y el precursor del sistema polimérico, a una composición líquida.

10 El sistema polimérico de la presente invención coagula para dar una matriz sólida *in situ* tras la aplicación de la composición líquida al medio acuoso de los fluidos corporales, en los que es esencialmente insoluble, mientras que el disolvente orgánico se difunde gradualmente en los fluidos corporales circundantes. El proceso de coagulación es responsable del desarrollo de la velocidad y control de la liberación y varía como una función de los parámetros y de los componentes mencionados a continuación. La simple combinación de los componentes sin pasar la fase de la composición líquida no da como resultado el perfil de liberación controlada de la presente invención.

15 El proceso de difusión y de coagulación esencialmente simultáneos crea la estructura microporosa de la matriz que se cree que es la responsable del control de la velocidad y del grado de liberación de fármacos. En las condiciones de la invención, la estructura de la matriz muestra un núcleo que contiene grandes poros, encerrado por una piel relativamente no porosa con poros muy pequeños. La matriz sólida resultante adopta la forma de la cavidad dentro del organismo dentro del que se coloca la composición.

20 Durante el proceso del sistema polimérico que coagula para dar una matriz sólida *in situ*, la velocidad de liberación de la sustancia bioactiva se aumenta generalmente de manera temporal hasta después del final del proceso de coagulación, que se expresa como un pico inicial durante la progresión del nivel en sangre del agente bioactivo tras la aplicación. Esto puede explicarse por el hecho de que dicha piel no porosa, que es esencialmente responsable de la liberación lenta constante del agente bioactivo, sólo se forma en la fase inicial del proceso de coagulación y, así, 25 la velocidad de liberación se controla al principio por la estructura porosa del núcleo que se coagula gradualmente sistema polimérico líquido inmediatamente tras su aplicación en el organismo. Este pico temporal en la velocidad de liberación puede provocar una sobredosis momentánea del compuesto bioactivo, que no se desea y en algunos casos puede ser nociva. La cantidad en altura y tiempo de la velocidad de liberación pico inicial es una función de la concentración del material bioactivo en el sistema polimérico, la viscosidad del último y la concentración y el tipo de adyuvantes en el momento de la aplicación. 30

35 Se ha encontrado sorprendentemente que la sustitución de hasta el 10% del disolvente por un adyuvante orgánico, soluble en agua en la composición líquida tiene decididamente un efecto de disminución sobre el pico inicial del nivel en sangre del agente bioactivo inmediatamente tras la aplicación.

Es, por tanto, otro objeto de la presente invención proporcionar una composición que suprime eficazmente la velocidad de liberación pico inicial tras la aplicación del sistema polimérico líquido en el organismo de un ser humano o animal porque dicha composición engloba adicionalmente un adyuvante orgánico, soluble en agua.

40 La velocidad *in situ* a largo plazo y el grado de liberación de fármacos de la matriz (es decir, tras la velocidad de liberación pico inicial) pueden controlarse mediante la variación de los parámetros y condiciones de la invención. Este control puede realizarse mediante

- 45 a) la variación del tipo de polímero y del peso molecular,
- b) la concentración del polímero,
- c) las propiedades de solubilidad en agua del disolvente orgánico,
- 50 d) la concentración del disolvente orgánico,
- e) la concentración del material bioactivo,
- 55 f) la forma del material bioactivo,
- g) los adyuvantes adicionales y
- h) la concentración de los adyuvantes presentes dentro de la matriz.

60 Preferiblemente, dentro del alcance de la invención, la velocidad y el grado de la liberación de fármacos se controlan mediante la variación del disolvente orgánico y su concentración, la concentración del material bioactivo, la presencia o ausencia de adyuvantes adicionales y sus concentraciones.

Más preferiblemente, la velocidad y el grado de la liberación de fármacos se controlan mediante la variación del 65 disolvente orgánico y la presencia o ausencia de adyuvantes adicionales.

Lo más preferiblemente, la velocidad y el grado de la liberación de fármacos se controlan mediante la variación de los parámetros y condiciones dados en los ejemplos a continuación.

El método de la invención se basa en la medición del nivel en sangre de la liberación controlada *in situ* del material bioactivo a partir del sistema de polímero. La implantación de la composición líquida puede producirse generalmente en cualquier parte dentro del organismo de un ser humano o animal. Los ejemplos incluyen tejido blando tal como músculo o grasa, o el tejido subcutáneo. La composición líquida puede administrarse mediante cualquier método adecuado, como por ejemplo por medio de una aguja de inyección.

El sistema de polímero se prepara combinando la composición líquida y un medio acuoso, tal como los fluidos corporales, para coagular la composición en una matriz sólida, microporosa, polimérica. La composición líquida contiene un polímero o copolímero termoplástico, biocompatible en combinación con un disolvente orgánico, biocompatible y opcionalmente un adyuvante biocompatible. El polímero o copolímero termoplástico es biodegradable y/o bioerosionable dentro del organismo del ser humano o animal. La biodegradabilidad permite que el organismo metabolice la matriz de polímero permitiéndole que se excrete sin la necesidad de cirugía para extraerla. La selección del material biocompatible asegura que el procedimiento de inserción y la presencia del sistema de polímero dentro del organismo no provoca irritación o necrosis sustancial del tejido en el sitio del implante.

Los polímeros o copolímeros termoplásticos adecuados para la incorporación como la matriz sólida del sistema de liberación controlada incluyen poliláctidos, poliglicólidos, policaprolactonas, polianhídridos, poliamidas, poliuretanos, poliesteramidas, poliortoésteres, polidioxanonas, poliacetales, policetales, policarbonatos, poliortocarbonatos, polifosfacenos, polihidroxibutiratos, polihidroxi valeratos, polialquileno oxalatos, polialquileno succinatos, polímero de poli(ácido málico), poli(anhídridos maleicos), poli(metilvinil) éteres, poli(aminoácidos), quitina, quitosano y copolímeros, terpolímeros, o combinaciones o mezclas de los materiales anteriores.

Los materiales preferidos son poliláctidos, en particular ácido poliláctico, ácido glicólico y copolímeros de los mismos, lo más particularmente ácido poliláctico. Estos polímeros muestran biocompatibilidad excelente, ya que producen poca, si hay alguna, irritación, inflamación, necrosis o toxicidad del tejido. En presencia de agua, estos polímeros se degradan para dar ácido láctico y ácido glicólico, respectivamente, que se metabolizan fácilmente en el organismo.

La concentración del polímero termoplástico en la composición líquida se encuentra en el intervalo de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 25%, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 20% del peso total de la composición.

Según la práctica de la invención, la composición líquida que contiene el polímero termoplástico, el disolvente orgánico, el material bioactivo y potencialmente el adyuvante es una sustancia líquida estable. Dependiendo del material bioactivo y del disolvente elegidos, resulta o bien una solución homogénea o bien una suspensión o dispersión del material bioactivo en la composición líquida. En ambos casos, el polímero termoplástico es sustancialmente soluble en la composición líquida. Tras la colocación de la composición líquida en el medio acuoso dentro del organismo, el polímero solidificará para formar el sistema de polímero llevando dentro de una matriz sólida el material bioactivo y una cantidad decreciente del disolvente orgánico que se difunde gradualmente, que actúa como agente de modificación de la velocidad.

Los adyuvantes opcionalmente usados en las composiciones termoplásticas de la invención son preferiblemente farmacéuticamente aceptables, miscibles en agua y biocompatibles. Preferiblemente, provocan relativamente poca, si hay alguna, irritación o necrosis del tejido en el sitio de la inyección. El disolvente es miscible en agua para permitir que se disipe rápidamente desde la composición polimérica en los fluidos corporales acuosos, acelerando de manera concomitante la formación de la piel no porosa y por tanto inhibiendo la velocidad de liberación pico inicial del fármaco tras la aplicación.

Ejemplos de adyuvantes adecuados engloban N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, alcoholes C_2-C_6 , 2-etoxietanol, polihidroxialcoholes tales como propilenglicol, polietilenglicol, glicerol o sorbitol, ésteres alquílicos tales como acetato de 2-etoxietilo, acetato de metilo, acetato de etilo, carbonato de propileno o lactato de etilo, etilenglicol dimetil éter, propilenglicol, alquilcetona tales como acetona o metiletilcetona, cetales tales como glicerol formal, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilsulfona, tetrahidrofurano y alquilamidas cíclicas tales como caprolactama. Los adyuvantes preferidos son alcoholes C_2-C_6 , polihidroxialcoholes o cetales, en particular etanol, glicerol o glicerol formal.

Se sabe que los disolventes orgánicos solubles en agua o ligeramente solubles en agua, usados en la presente invención controlan el carácter de liberación sostenida del sistema de polímero. La combinación de un disolvente adecuado y una matriz formada mediante un procedimiento de agregación tal como se explicó anteriormente, tiene un efecto retardante de manera significativa sobre la velocidad de liberación del material bioactivo en comparación con una matriz sin un disolvente correspondiente. El efecto retardante puede encontrarse en el intervalo de varios órdenes de magnitud, dependiendo de la estructura y la cantidad del disolvente de modificación de la velocidad. Así, mediante la elección adecuada del polímero o copolímero termoplástico, combinada con un disolvente adecuado, la velocidad y el grado de liberación de material bioactivo a partir del sistema de polímero pueden variar deliberadamente desde muy rápido hasta muy lento.

Los disolventes que actúan como agentes de modificación de la velocidad en la presente invención son líquidos que disuelven el polímero termoplástico y son preferiblemente insolubles en agua o ligeramente solubles en agua. También

tienen preferiblemente un punto de ebullición alto. El disolvente de modificación de la velocidad ideal confiere a la matriz de polímero coagulada finalmente una temperatura de transición vítrea a aproximadamente la temperatura del organismo humano o animal o inferior, garantizando un implante blando, elástico y flexible.

- 5 Los disolventes usados en la presente invención son farmacéuticamente aceptables. Ejemplos específicos engloban ésteres de ácidos mono, di y tricarboxílicos tales como acetato de 2-etoxietilo, acetato de metilo, acetato de etilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, ftalato de dibutilo, adipato de dimetilo, succinato de dimetilo, oxalato de dimetilo, citrato de dimetilo, citrato de trietilo, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethylilo o sebacato de di(n-butilo); ácidos grasos; triésteres de glicerol tales como triacetato de glicerol (triacetina), aceite de soja epoxidado y otros aceites vegetales epoxidados; esteroides tales como colesterol; alcoholes tales como alcanos C_6 - C_{12} ; y mezclas de los mismos. Los disolventes preferidos son triésteres de glicerol, en particular triacetato de glicerol (triacetina).

- 10 La cantidad del disolvente de modificación de la velocidad en la composición termoplástica preferiblemente supera la del polímero, más preferiblemente se encuentra en el intervalo de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 80%, lo más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente el 55% a aproximadamente el 66% del peso total de la composición.

- 20 El término “fármaco”, “material bioactivo” o “agente biológicamente activo” tal como se usa en el presente documento engloba sustancias biológica, fisiológica o farmacológicamente activas que actúan local o sistémicamente en el organismo humano o animal. El material bioactivo puede aplicarse de diversas formas que pueden liberarse a partir del sistema de polímero en los tejidos y fluidos corporales adyacentes. Debido a la gran cantidad de disolvente de modificación de la velocidad, orgánico en la composición termoplástica de esta invención, el material bioactivo necesita no ser soluble en agua ya que el disolvente ligeramente soluble en agua lo introduce gradualmente en el tejido del entorno de una manera disuelta o microdispersa.

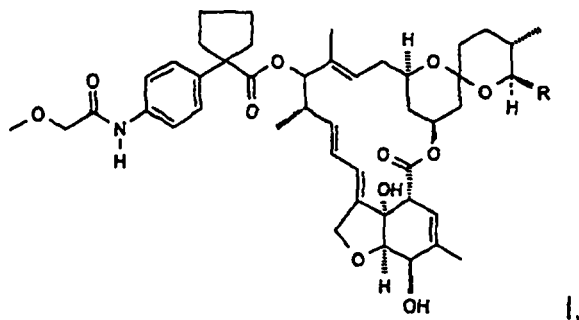
- 25 Generalmente, puede aplicarse cualquier material bioactivo en la composición líquida de la presente invención. Materiales bioactivos representativos aplicables en las composiciones de liberación sostenida inyectables de la presente invención engloban fármacos para seres humanos así como para animales, tales como fármacos de péptidos, fármacos de proteínas, agentes desensibilizantes, antígenos, vacunas, antiinfecciosos, antibióticos, antimicrobianos, antialérgicos, agentes esteroideos antiinflamatorios, descongestivos, mióticos, anticolinérgicos, simpatomiméticos, sedantes, hipnóticos, psicotónicos, tranquilizantes, esteroides androgénicos, estrógenos, agentes progestacionales, agentes humores, prostaglandinas, analgésicos, antiespasmódicos, antimaláricos, antihistamínicos, agentes cardioactivos, agentes no esteroideos antiinflamatorios, agentes antiparkinsonianos, agentes antihipertensivos, agentes bloqueantes β -adrenérgicos, agentes nutricionales, alcaloides de benzofenantridina, acaricidas e insecticidas. Para los expertos en la técnica, otros fármacos o materiales bioactivos que pueden liberarse en un entorno acuoso pueden utilizarse en el sistema inyectable descrito. Además, pueden usarse diversas formas de los fármacos o los materiales bioactivos. Estas incluyen sin limitación formas tales como moléculas no cargadas, sales de complejos moleculares, éteres, ésteres, amidas, etc., que se activan biológicamente cuando se inyectan en el organismo.

- 40 El material bioactivo puede ser miscible en el polímero, disolvente orgánico y/o adyuvante para proporcionar una mezcla homogénea con el polímero, o insoluble en el polímero, disolvente orgánico y/o adyuvante para formar una suspensión o dispersión en la composición. Preferiblemente, se disuelve el material bioactivo en la composición líquida.

- 45 El sistema de polímero se formula de una manera tal como para contener el material bioactivo en una cantidad eficaz para proporcionar el efecto biológico, fisiológico y/o terapéutico deseado. La “cantidad eficaz” de un material bioactivo incorporado en la composición polimérica depende de diversos factores, tales como el perfil de liberación deseado, la concentración de material bioactivo requerida para un efecto biológico deseado y el periodo de tiempo a lo largo del cual el material bioactivo necesita liberarse para un tratamiento específico. En última instancia, esta cantidad se determina por el médico o veterinario del paciente humano o animal respectivamente, que aplicará su experiencia y conocimiento en la prescripción de la cantidad apropiada de material bioactivo para un tratamiento exitoso. Generalmente, el límite superior crítico de la cantidad de material bioactivo incorporado en la composición de polímero se define por el pico máximo de la liberación de arranque inicial, que puede provocar efectos secundarios tóxicos, y por la necesidad de una viscosidad de la solución o de la dispersión aceptable para la inyección a través de una aguja de inyección. El límite inferior del fármaco incorporado en el sistema de administración sólo depende de la actividad del fármaco y la extensión del tiempo necesario para el tratamiento.

- 60 Cuando se inyecta la composición líquida en el tejido blando para proporcionar un implante de liberación sostenida, el sistema de polímero resultante liberará el material bioactivo y se biodegradará tal como se diseña de modo que no permanezcan residuos. Con ciertos fármacos, el sistema de polímero se degradará después de que se haya liberado completamente el fármaco. En otros casos, el fármaco se liberará sólo después de que se haya degradado el sistema de polímero hasta un punto en el que el fármaco retenido se haya expuesto a los fluidos corporales.

- 65 Los ejemplos siguientes se exponen como realizaciones preferidas y específicas representativas de la presente invención. Estos ejemplos no se construyen como limitativos del alcance de la invención de ninguna manera. Debe entenderse que pueden realizarse muchas variaciones y modificaciones mientras que permanezca dentro del espíritu y alcance de la invención. El componente bioactivo usado en los ejemplos es un mezcla de dos compuestos de fórmula



en la que R es hidrógeno y metilo, respectivamente, en una razón 1:4.

Ejemplo 1

Preparación de formulaciones

En condiciones asépticas, se pesa una cantidad del polímero termoplástico y del disolvente orgánico en un vaso de precipitados y se agita a 300 rpm durante aproximadamente 12 horas a aproximadamente 60°C hasta que el polímero se disuelve completamente. Entonces se enfría la mezcla hasta temperatura ambiente, se añade el agente bioactivo y se agita cuidadosamente la suspensión a 100 rpm hasta que el agente bioactivo se disuelve completamente. Si se usa adicionalmente un adyuvante soluble en agua, en primer lugar se tritura el agente bioactivo en el adyuvante y entonces se añade. Entonces se carga la formulación final en una jeringa con un contenido de 2 ml. Se presenta en forma de tabla la composición de seis formulaciones de prueba en la tabla 1.

TABLA 1

Composición [mg/ml] de formulaciones inyectables de liberación sostenida

Formulación	Componente bioactivo ¹	Polímero termoplástico ²	Disolvente ³	Adyuvante: etanol	Adyuvante: glicerol formal	Adyuvante: glicerol
A	200	200	799	-	-	-
B	200	150	845	-	-	-
C	200	200	653	100	-	-
D	200	150	698	100	-	-
E	200	200	702	-	100	-
F	200	200	705	-	-	100
¹ Compuesto de fórmula I						
² Ácido poliláctico (PLA)						
³ Triacetato de glicerol (triacetina)						

Ejemplo 2

Experimentos *in vivo* en perros Beagle

Se llevan a cabo los experimentos *in vivo* siguientes en seis pares de perros Beagle sanos de diversas edades, razas, peso corporal y sexo. Se somete a prueba cada formulación en dos perros, recibiendo cada perro una inyección con el agente activo y un placebo correspondiente, en el que se sustituye el agente activo por una cantidad adicional del disolvente orgánico. Se administran las formulaciones del agente activo por vía subcutánea detrás del hombro y por encima de las costillas del lado izquierdo. Se inyecta el mismo volumen de la solución de placebo por vía subcutánea en el lado derecho del mismo animal. El volumen total de inyección por formulación es 2 ml. Consecuentemente, la cantidad total de agente activo por perro es 400 mg, correspondiendo a una dosis de aproximadamente 40 a aproximadamente 44 mg/kg del agente activo, dependiendo del peso corporal del perro seleccionado.

ES 2 301 084 T3

Se recogen muestras de sangre de la vena yugular de cada perro en tubos estériles de aproximadamente 2,7 ml de volumen que contienen EDTA como anticoagulante. Se recoge la sangre en un tiempo anterior a la prueba y a 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h y 24 h, después al día 2, 4, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28, 31, 35, 38, 42 y 45, finalmente se continua a cada dos semanas hasta 462 días tras la administración de las formulaciones de prueba. Se mantienen las muestras de sangre congeladas hasta el análisis CL-EM.

En la tabla 2 se enumeran los niveles en sangre a lo largo del tiempo para las formulaciones A - F. La tercera columna de esta tabla muestra que la adición de los adyuvantes etanol, glicerol formal o glicerol (formulaciones C, D, E y F) disminuyen el nivel en sangre máximo alcanzado algunos días tras la inyección.

TABLA 2

Nivel en sangre [ng/ml] del compuesto de fórmula I en perros Beagle adultos tras la inyección

Formulación	Nº de perro	Máximo (días tras la inyección)	50 días	100 días	200 días	400 días
A	1	89,2 (2)	8,2	7,6	3,5	4,1
A	2	87,6 (2)	44,7	32,1	5,7	5,9
B	3	92,7 (2)	27,4	26,2	26,7	5,6
B	4	117,2 (13)	21	15,3	7,4	8,9
C	5	44,2 (3)	2,4	3,3	9,8	14
C	6	47,5 (4)	5,4	4,2	2,6	1,9
D	7	61,2 (1)	7,1	3,8	2,1	-
D	8	48,9 (2)	10,1	4,8	3,1	-
E	9	35,6 (2)	4,9	2,8	1,9	3,0
E	10	37,4 (6)	11,5	7,4	3,7	3,4
F	11	35,0 (2)	3,3	2,6	1,0	1,8
F	12	40,6 (2)	2,2	2,5	2,0	2,4

REIVINDICACIONES

1. Composición para formar un implante sólido *in situ* dentro de un organismo mediante la exposición a fluidos corporales, adecuada para una liberación controlada de material bioactivo, que comprende un polímero termoplástico, biodegradable, farmacéuticamente aceptable, que es insoluble en medios acuosos o fluidos corporales de seres humanos o de animales, un disolvente orgánico insoluble en agua o ligeramente soluble en agua, biodegradable, farmacéuticamente aceptable, un adyuvante biocompatible, soluble en agua y farmacéuticamente aceptable y un agente biológicamente activo, **caracterizada** porque la cantidad en peso de dicho disolvente es superior a la de dicho polímero termoplástico y porque el adyuvante se selecciona del grupo que consiste en etanol, glicerol y glicerol formal.

2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la cantidad de dicho polímero termoplástico es de entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 25% y la cantidad de dicho disolvente es de entre aproximadamente el 50% y aproximadamente el 80% en peso de la composición.

3. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la cantidad de dicho polímero termoplástico es de entre aproximadamente el 15% y aproximadamente el 20% y la cantidad de dicho disolvente es de entre aproximadamente el 55% y aproximadamente el 66% en peso de la composición.

4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque el polímero termoplástico es un poliláctido.

5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque el polímero termoplástico es ácido poliláctico.

6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque el disolvente es un triéster de glicerol.

7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque el disolvente es triacetato de glicerol.

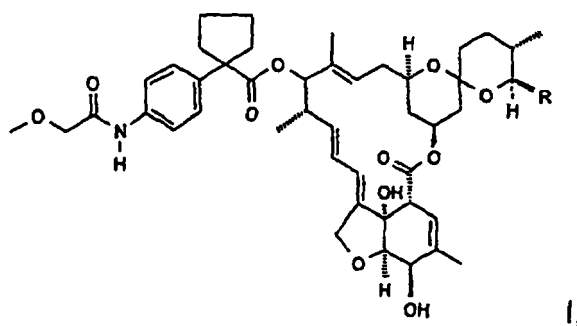
8. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el adyuvante se selecciona del grupo que consiste en alcoholes C_2 - C_6 , polihidroxicoholes y cetales.

9. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el adyuvante es glicerol.

10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** porque el agente biológicamente activo es un fármaco para animales.

11. Composición según la reivindicación 10, **caracterizada** porque el agente biológicamente activo es un acaricida o un insecticida.

12. Composición según la reivindicación 11, **caracterizada** porque el agente biológicamente activo es un compuesto de fórmula



en la que R es hidrógeno y metilo, respectivamente, en un razón 1:4.

13. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque el polímero termoplástico es un poliláctido, el disolvente es un triéster de glicerol y el agente biológicamente activo es un fármaco para animales.

14. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque el polímero termoplástico es ácido poliláctico, el disolvente es triacetato de glicerol y el agente biológicamente activo es un acaricida o un insecticida.

ES 2 301 084 T3

15. Composición según la reivindicación 14, **caracterizada** porque el adyuvante es etanol.

16. Composición según la reivindicación 14, **caracterizada** porque el agente biológicamente activo es un compuesto de fórmula I según la reivindicación 12.

17. Composición según la reivindicación 16, **caracterizada** porque el adyuvante es etanol.

18. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para formar un implante para la liberación lenta de fármacos en un organismo humano o animal.

19. Implante para la liberación lenta de fármacos en un organismo humano o animal, **caracterizado** porque dicho implante se forma *in situ* dentro de dicho organismo mediante la exposición de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 a los fluidos de dicho organismo.

20. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso en un método de implantación de dicha composición dentro de un organismo humano o animal, **caracterizada** porque dicha composición se inyecta dentro del tejido de dicho organismo, formando allí dentro un implante sólido en contacto con dichos fluidos corporales.