



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 329 346**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/34** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02784472 .9**  
96 Fecha de presentación : **14.11.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1446099**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.08.2004**

54 Título: **Composición de depósito inyectable.**

30 Prioridad: **14.11.2001 US 336254 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**25.11.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**25.11.2009**

73 Titular/es: **Direct Corporation**  
**2 Results Way**  
**Cupertino, California 95014, US**

72 Inventor/es: **Chen, Guohua;**  
**Houston, Paul, Ricky;**  
**Wright, Jeremy, Corwin;**  
**Fransson, Jonas y**  
**Hgertman, Birger**

74 Agente: **Tomás Gil, Tesifonte Enrique**

ES 2 329 346 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

Composición de depósito inyectable.

5 **Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere en general a composiciones de gel que pueden ser utilizadas como vehículos de agentes beneficiosos cuando se inyectan en un sujeto y que pueden proporcionar una liberación sostenida del agente beneficioso en el tiempo. Más particularmente, se refiere a composiciones de gel tales como las descritas anteriormente que contienen un agente que vuelve la composición tixotrópica para facilitar la inyección del gel en un sujeto con incomodidad mínima para el sujeto.

15 **Descripción del estado de la técnica relacionado**

Los polímeros biodegradables han sido usados durante muchos años en aplicaciones médicas. La mayoría de estos polímeros biodegradables eran a base de glicólido, láctido, caprolactona y copolímeros de los mismos. En la última década, se ha puesto mayor énfasis en el uso de composiciones inyectables de polímero que proporcionan un depósito al agente beneficioso para su liberación a un sujeto en el tiempo.

25 Una manera de evitar la incisión necesaria para implantar los sistemas de administración de fármacos es inyectarlos como partículas pequeñas, microesferas, o microcápsulas. Por ejemplo, la patente U.S. n° 5.019.400 describe la preparación de microesferas de liberación controlada por medio de un proceso de colada de temperatura muy baja. Estos materiales pueden o no contener un fármaco que puede ser liberado en el cuerpo. Aunque estos materiales pueden ser inyectados en el cuerpo con una jeringa, no siempre satisfacen la demanda de un implante biodegradable.

30 Debido a que son de naturaleza granulosa, no forman una película continua ni un implante sólido con la integridad estructural necesaria para determinadas prótesis. Cuando se las inserta en determinadas cavidades del cuerpo, tales como la boca, un bolsillo periodontal, el ojo o la vagina, donde hay considerable flujo de fluido, estas pequeñas partículas, microesferas, o microcápsulas son mal retenidas por su tamaño pequeño y su naturaleza discontinua. Además, las partículas tienden a acumularse y así su comportamiento es difícil de predecir. Además, las microesferas o microcápsulas obtenidas a partir de estos polímeros y que contienen fármacos para la liberación en el cuerpo a veces son difíciles de producir en gran escala y sus características de almacenamiento e inyección presentan problemas. Además, otra limitación importante del sistema de microcápsula o de partícula pequeña es su falta de reversibilidad sin una intervención quirúrgica considerable. Es decir, si hay complicaciones después de haber sido inyectadas, es considerablemente más difícil eliminarlas del cuerpo que con los implantes sólidos. Una limitación adicional de las micropartículas o microencapsulación es la dificultad de encapsular fármacos a base de proteínas y ADN sin degradación provocada por los solventes y temperaturas extremas.

40 La técnica ha desarrollado varios sistemas de liberación de fármacos en respuesta a los inconvenientes mencionados. Por ejemplo, la patente U.S. n° 4.938.763 y su patente estadounidense divisional U.S. n° 5.278.201 se refiere a un polímero biodegradable para el uso en el suministro de implantes biodegradables sólidos de formación *in situ* que pueden aplicarse con jeringa para animales. En una forma de realización, se usa un sistema termoplástico donde un polímero no reactivo es disuelto en un solvente biocompatible para formar un líquido que es colocado en el animal donde el solvente se disipa para producir el implante sólido. De forma alternativa, se usa un sistema de termoinducción donde cantidades eficaces de un prepolímero biodegradable líquido acrílico terminado en éster y un agente de polimerización son formados y la mezcla líquida es colocada dentro del animal donde el prepolímero polimeriza para formar el implante sólido. Se establece que los sistemas proporcionan un sistema de liberación biodegradable sólido inyectable por la adición de un nivel eficaz de un agente biológicamente activo al líquido antes de la inyección en el animal.

**Breve resumen de la invención**

55 Se proporcionan composiciones de gel que pueden ser utilizadas como vehículos para agentes beneficiosos cuando se las inyecta en un sujeto y que pueden proporcionar liberación sostenida del agente beneficioso en el tiempo. En particular, se describen composiciones de gel que contienen un agente que vuelve la composición tixotrópica para facilitar la inyección del gel en un sujeto con incomodidad mínima para el sujeto.

60 La patente U.S. n° 5.242.910 describe una composición de liberación sostenida para tratar enfermedades periodontales. La composición comprende copolímeros de láctido y glicólido, triacetina (como un solvente/plastificante) y un agente que proporciona alivio de las enfermedades de la cavidad bucal. La composición puede adoptar la forma de un gel y puede ser introducida en una cavidad periodontal por medio de una jeringa con una aguja o un catéter. Como componentes adicionales opcionales, la composición puede contener agentes tensioactivos, agentes aromatizantes, agentes controladores de viscosidad, agentes complejantes, antioxidantes, otros polímeros, gomas, ceras/aceites y agentes colorantes. Un agente ilustrativo de control de la viscosidad expuesto en uno de los ejemplos es el polietilenglicol 400. Las patentes U.S. n° 5.620.700 y 5.556.905 se refieren a composiciones de polímero para implantes inyectables que usan solventes y/o plastificantes.

Las composiciones de polímero para implantes inyectables de la técnica anterior han utilizado solvente/plastificantes que son muy o relativamente solubles en líquidos corporales acuosos para promover la solidificación rápida del polímero en el sitio del implante y estimular la difusión del fármaco desde el implante. No obstante, ahora se ha observado que un problema serio asociado a los implantes poliméricos de la técnica anterior que utilizan solventes de polímero soluble en agua es la migración rápida de agua a la composición de polímero cuando el implante es colocado en el cuerpo y expuesto a líquidos corporales acuosos. Esta característica frecuentemente provoca la liberación descontrolada del agente beneficioso que se manifiesta por una liberación inicial rápida de agente beneficioso de la composición de polímero, correspondiente a una "explosión" del agente beneficioso que es liberada desde el implante. La liberación explosiva frecuentemente provoca que se libere una parte sustancial del agente beneficioso, si no la totalidad, en un tiempo muy corto, por ej., horas o 1-2 días. Tal efecto puede ser inaceptable, particularmente en aquellas circunstancias en las cuales es conveniente una liberación sostenida, es decir, la liberación del agente beneficioso durante un periodo de una semana o un mes o más, o en las que hay una ventana terapéutica estrecha y la liberación excesiva de agente beneficioso puede provocar consecuencias adversas al sujeto que está bajo tratamiento, o en las que es preciso imitar el perfil diario natural de los agentes beneficiosos, tales como hormonas y similares, en el cuerpo del sujeto que está bajo tratamiento.

En un intento por controlar la liberación explosiva y modular y estabilizar la administración del agente beneficioso, la técnica anterior ha revestido partículas de agente beneficioso para retardar la liberación en un entorno acuoso y extender la liberación del agente beneficioso en el tiempo. De forma alternativa, se han utilizado varios agentes estabilizantes o de modulación de la liberación, tal como sales metálicas como se describe en las patentes U.S. 5.656.297, 5.654.010, 4.985.404 y 4.853.218. La patente U.S. n° 3.923.939 describe un método de reducción de la liberación explosiva inicial de un agente activo de un dispositivo de liberación eliminando, antes de la implantación, el agente activo de la superficie externa del dispositivo de entrega y a través de un estrato de al menos 5% del espesor global del cuerpo que se extiende desde la superficie externa del dispositivo.

A pesar de obtener un éxito relativo, esos métodos no han sido completamente satisfactorios para el gran número de agentes beneficiosos que serían eficazmente administrados por implantes, puesto que en muchos casos el efecto de modulación y estabilización es el resultado de la formación de un complejo del ión metálico con el agente beneficioso. Cuando esos complejos no se forman, el efecto de estabilización/modulación no puede ser adecuado para prevenir la "liberación explosiva" indeseable del agente beneficioso una vez introducido en el sitio de implantación.

La patente U.S. n° 6.130.200 describe un vehículo de gel viscoso para un agente beneficioso que puede ser inyectado en un sujeto. El uso de un gel viscoso baja la liberación explosiva inicial de agente beneficioso que suele producirse con sistemas de depósito inyectable. A pesar de las muchas ventajas del sistema descritas en la patente, en aplicaciones determinadas la viscosidad del gel puede ser tan alta que provoque la necesidad de fuerzas de inyección relativamente altas para administrar el gel desde una jeringa.

La solicitud internacional WO 98/27962 describe la formación de una composición de gel tixotrópico que propicia el fluido pseudoplástico e inyectabilidad más aceptable del gel, de manera que se necesitan fuerzas de inyección inferiores para expeler el gel de una jeringa y también baja la probabilidad de incomodidad sustancial para un sujeto usando agujas más pequeñas que de lo contrario serían requeridas. Mientras los sistemas allí descritos proporcionan sistemas de depósito adecuados para muchas aplicaciones, el sistema descrito utilizó cantidades relativamente grandes de agente emulsionante, por ej., aproximadamente un tercio del peso total de la composición. Se ha descubierto que en determinados sistemas cantidades más pequeñas de determinados compuestos pueden ser mezcladas con polímeros a base de ácido láctico y un solvente adecuado para el polímero que modifique las características de fluidez del gel formado, sin la formación de una emulsión pero que aún así dé como resultado composiciones tixotrópicas que sean fácilmente inyectables por medio de agujas que tengan un calibre que al ser utilizada no resulte indebidamente incómodo para el sujeto. También, el uso de esas cantidades más pequeñas de un agente que imparta propiedades tixotrópicas al gel puede permitir el volumen más pequeño de depósito y masa sin disminuir la administración de una cantidad requerida de agente beneficioso durante un periodo de tiempo prolongado para el efecto terapéutico que se pretende.

### Resumen de la invención

En un aspecto la invención comprende una composición que comprende un polímero a base de ácido láctico, un solvente que forma una solución de polímero con dicho polímero, y una cantidad de un agente mezclada con la solución de polímero eficaz para formar una composición tixotrópica; dicho agente es seleccionado del grupo que consiste esencialmente en alcoholes inferiores y dicha cantidad es inferior al 15 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente. Los alcoholes inferiores son alcoholes de cadena recta o ramificada que tienen 2-6 átomos de carbono como lo ejemplifican el etanol, el propanol, el isopropanol y similares. Un agente preferido es el etanol. La composición puede incluir una cantidad de etanol mayor o igual al 0,01 por ciento en peso y menor o igual al 15 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente. La composición puede incluir una cantidad de etanol mayor o igual al 0,1 por ciento en peso y menor o igual al 5 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente. La composición puede incluir una cantidad de etanol que es mayor o igual al 0,5 por ciento en peso y menor o igual al 5 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente.

En otro aspecto, la invención comprende una composición que comprende polímero de ácido poliláctico, un solvente que forma una solución de polímero con dicho polímero, y una cantidad de un agente mezclado con la solución

de polímero eficaz para formar una composición tixotrópica; siendo dicho agente seleccionado del grupo que consiste esencialmente en alcoholes inferiores y siendo dicha cantidad menos del 15 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente. Los alcoholes inferiores son alcoholes de cadena recta o ramificada que tienen 2-6 átomos de carbono como lo ejemplifican el etanol, el propanol, el isopropanol y similares. Un agente preferido es el etanol.

5 La composición puede incluir una cantidad de etanol mayor o igual al 0,01 por ciento en peso y menor o igual al 15 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente. La composición puede incluir una cantidad de etanol que es mayor o igual al 0,1 por ciento en peso y menor o igual al 5 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente. La composición puede incluir una cantidad de etanol mayor o igual al 0,5 por ciento en peso y menor o igual al 5 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente. El polímero de ácido poliláctico

10 puede tener un peso molecular promedio en peso en el rango de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 120.000; preferiblemente aproximadamente 5.000 a aproximadamente 50.000; y más preferiblemente aproximadamente 8.000 a aproximadamente 30.000.

En otro aspecto, la invención comprende una composición que comprende un polímero a base de ácido láctico formado como un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico, un solvente que forma una solución de polímero con dicho polímero, y una cantidad de un agente mezclado con la solución de polímero eficaz para formar una composición tixotrópica, siendo dicho agente seleccionado del grupo que consiste esencialmente en alcoholes inferiores y siendo dicha cantidad menos del 15 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente. Los alcoholes inferiores son alcoholes de cadena recta o ramificada que tienen 2-6 átomos de carbono como lo ejemplifican el etanol, el propanol, el isopropanol y similares. Un agente preferido es el etanol. La composición puede incluir una cantidad de etanol mayor o igual al 0,01 por ciento en peso y menor o igual al 15 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente. La composición puede incluir una cantidad de etanol mayor o igual al 0,1 por ciento en peso y menor o igual al 5 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente. La composición puede incluir una cantidad de etanol mayor o igual al 0,5 por ciento en peso y menor o igual al 5 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente. El peso molecular promedio en peso del copolímero puede estar en el rango de 1.000 a aproximadamente 120.000; preferiblemente aproximadamente 5.000 a aproximadamente 50.000; y más preferiblemente, aproximadamente 8.000 a aproximadamente 30.000.

En otro aspecto, la invención comprende un método para administrar, local o sistémicamente, un agente beneficioso a un sujeto que comprende el implante debajo de la superficie corporal del sujeto de una composición como se ha descrito anteriormente. Preferiblemente, el sistema libera 40% o menos en peso del agente beneficioso presente en el gel viscoso dentro de las primeras 24 horas después de la implantación en el sujeto. Más preferiblemente, se liberará 30% o menos en peso del agente beneficioso dentro de las primeras 24 horas después de la implantación, y la composición implantada posee un índice de liberación explosiva de 12 o menos, preferiblemente 8 o menos.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición y un método de administración de dicha composición como se ha descrito anteriormente, donde el agente beneficioso es seleccionado de un fármaco, proteínas, enzimas, hormonas, polinucleótidos, nucleoproteínas, polisacáridos, glicoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos, esteroides, analgésicos, anestésicos locales, agentes antibióticos, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunosupresores, agentes antiinflamatorios, agentes antiproliferatorios, agentes antimetabólicos, agentes angiogénicos, anticoagulantes, agentes fibrinolíticos, factores de crecimiento, anticuerpos, fármacos oculares, y metabolitos, análogos, derivados, fragmentos, y versiones purificadas aisladas, recombinantes y químicamente sintetizadas de estas especies. En formas de realización preferidas, el agente beneficioso es la hormona de crecimiento humano, hormona de crecimiento humano metionina; hormona de crecimiento humano difenilalanina, interferón alfa, beta o gamma, eritropoyetina, glucagón, calcitonina, heparina, interleuquina-1, interleuquina-2, factor VIII, factor IX, hormona luteinizante, relaxina, hormona estimuladora de folículo, factor natriurético atrial, factores de crecimiento epidérmico filgrastim (EGF), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factores de crecimiento de tipo insulina (IGF), factores de crecimiento de fibroblasto (FGF), factores de crecimiento de transformación (TGF), interleuquinas (IL), factores estimulantes de colonias (CSF, MCF, GCSF, GMCSF), interferones (IFN), factores de crecimiento endotelial (VEGF, EGF), eritropoyetinas (EPO), angiopoyetinas (ANG), factores de crecimiento derivados de placenta (PIGF) y reguladores transcripcionales inducidos por hipoxia (HIF). Preferiblemente, el agente beneficioso está presente en una cantidad de 0,1 a 50% en peso de las cantidades combinadas del polímero, el solvente y el agente beneficioso. En formas de realización preferidas, el agente beneficioso está en forma de partículas dispersas o disueltas en el gel viscoso, donde el agente beneficioso está en forma de partículas con un tamaño de partícula promedio de 0,1 a 250 micras. En determinadas formas de realización preferidas, el agente beneficioso está en forma de partículas donde la partícula además comprende un componente seleccionado del grupo que consiste en un agente estabilizante, agente de carga, agente quelante y un agente tampón.

### Breve descripción de los dibujos

Los anteriores y otros objetos, características y ventajas de la presente invención serán entendidos más fácilmente al leer la siguiente descripción detallada conjuntamente con los dibujos en los cuales:

La Figura 1 es un gráfico que ilustra la relación de viscosidad y velocidad de corte para distintas composiciones de la presente invención en comparación con una composición de la técnica anterior (formulaciones 1-4);

La Figura 2 es un gráfico que ilustra la relación de viscosidad y la velocidad de corte para varias composiciones de la presente invención en comparación con una composición de la técnica anterior (formulaciones 5-8);

La Figura 3 es un gráfico que ilustra la relación entre la fuerza requerida para inyectar composiciones de la presente invención (formulaciones 1-4) de una jeringa usando una aguja de calibre 20 y el porcentaje de etanol en el solvente de polímero;

5 Las Figuras 4A y 4B son gráficos que ilustran la relación entre la fuerza requerida para inyectar composiciones de la presente invención (formulaciones 9-16) con una jeringa usando una aguja de calibre 24 y el porcentaje de etanol en el solvente de polímero;

10 La Figura 5 es un gráfico que ilustra el perfil de liberación *in vivo* de hormona de crecimiento humano obtenida de varias formulaciones de depósito, incluidas las de la presente invención (formulaciones 5-8);

Las Figuras 6A y 6B son gráficos que ilustran el perfil de liberación *in vivo* de hormona de crecimiento humano obtenido de varias formulaciones de depósito, incluidas las de la presente invención (formulaciones 9-16);

15 La Figura 7 muestra el perfil de índice de liberación explosiva que perfila la liberación de hormona de crecimiento humano (“hGH”) de las formulaciones 5-8 observadas en ratas; y

20 La Figura 8 muestra el perfil del índice de liberación explosiva que perfila la liberación de hormona de crecimiento humano (“hGH”) de las formulaciones 6 y 7 y la formulación de depósito Neotropin<sup>®</sup> observada en ratas.

## Descripción detallada de la invención

### *Descripción general y definiciones*

25 La presente invención se refiere a composiciones de gel que pueden ser utilizadas como vehículos para agentes beneficiosos al inyectarlas en un sujeto y que pueden proporcionar liberación sostenida del agente beneficioso en el tiempo. En particular, la invención se refiere a composiciones de gel tales como las descritas anteriormente que contienen un agente que vuelve la composición tixotrópica para facilitar la inyección del gel en un sujeto con incomodidad mínima para el sujeto.

30 Al describir y reivindicar la presente invención, se utilizará la siguiente terminología de acuerdo con las definiciones establecidas más abajo.

35 Las formas singulares “un/una” y “el/la/los/las” incluyen referentes plurales a menos que el contexto claramente dicte lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a “un solvente” incluye un único solvente al igual que una mezcla de dos o más solventes diferentes, la referencia a “un agente beneficioso” incluye un agente beneficioso único al igual que dos o más agentes beneficiosos diferentes en combinación, la referencia a “un alcohol” incluye un único alcohol al igual que una mezcla de dos o más alcoholes diferentes, y similares.

40 El término “agente beneficioso” se refiere a un agente que provoca un efecto beneficioso deseado, frecuentemente farmacológico, por la administración a un humano o un animal, así sea solo o en combinación con otros excipientes farmacéuticos o ingredientes inertes.

45 Según se utiliza en este caso, el término “polinucleótido” se refiere a una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud, bien ribonucleótidos o deoxirribonucleótidos, e incluye ADN y ARN bicatenario y monocatenario. También incluye tipos conocidos de modificaciones, sustituciones y modificaciones de internucleótido, que son conocidas en la técnica.

50 Como se utiliza en este caso, el término “polinucleótido recombinante” se refiere a un polinucleótido de origen genómico, ADNc, semisintético o sintético que, en virtud de su origen o manipulación: no está asociado a todos o a una parte de un polinucleótido con el cual está asociado de manera natural; está enlazado a un polinucleótido distinto de aquel al que está enlazado de manera natural; o no ocurre en condiciones naturales.

55 Según se utiliza en este caso, el término “polipéptido” se refiere a un polímero de aminoácidos, incluidos por ejemplo, los péptidos, oligopéptidos y proteínas y derivados, análogos y fragmentos de los mismos, al igual que otras modificaciones conocidas en la técnica, tantos los de origen natural como los de origen no natural.

60 Según se utiliza en este caso, el término “purificado” y “aislado” cuando hacen referencia a un polipéptido o una secuencia de nucleótidos significa que la molécula indicada está presente en ausencia sustancial de otras macromoléculas biológicas del mismo tipo. El término “purificado” según se utiliza en este caso preferiblemente significa al menos 75% en peso, más preferiblemente al menos 85% en peso, más preferiblemente aun 95% al menos en peso, y de forma más preferible al menos 98% en peso, de macromoléculas biológicas del mismo tipo presentes.

65 El término “ABC” significa el área bajo la curva obtenida a partir de un ensayo *in vivo* en un sujeto trazando la concentración de plasma sanguíneo del agente beneficioso en el sujeto respecto al tiempo, según se mide desde el tiempo de implantación de la composición, hasta un tiempo “t” después de la implantación. El tiempo t corresponde al periodo de administración de agente beneficioso a un sujeto.

## ES 2 329 346 T3

El término “índice de liberación explosiva” significa, respecto a una composición particular prevista para la administración sistémica de un agente beneficioso, el cociente formado dividiendo (i) el ABC calculada para el primer periodo de tiempo después de la implantación de la composición en un sujeto dividido por el número de horas en el primer período de tiempo ( $t_1$ ), por (ii) el ABC calculada para el período de tiempo de administración de agente beneficioso, dividido por el número de horas en la duración total del periodo de administración ( $t_2$ ). Por ejemplo el índice de liberación explosiva a las 24 horas es el cociente formado dividiendo (i) el ABC calculada para las primeras veinticuatro horas después de la implantación de la composición en un sujeto dividido por el número 24, por (ii) el ABC calculada para el período de tiempo de administración de agente beneficioso, dividido por el número de horas en la duración total del periodo de administración.

La frase “disuelto o dispersado” tiene el propósito de abarcar todos los medios de establecer una presencia de agente beneficioso en la composición de gel e incluye disolución, dispersión, suspensión y similares.

El término “sistémico” significa, respecto a la liberación o administración de un agente beneficioso para un sujeto, que el agente beneficioso se puede detectar a un nivel biológicamente significativo en el plasma sanguíneo del sujeto.

El término “local” significa, respecto a la liberación o administración de un agente beneficioso a un sujeto, que el agente beneficioso es liberado en un sitio localizado en el sujeto pero no es detectable a un nivel biológicamente significativo en el plasma sanguíneo del sujeto.

El término “vehículo de gel” significa la composición formada por mezcla del polímero y el solvente en ausencia del agente beneficioso.

El término “periodo prolongado” significa un periodo de tiempo durante el cual se produce la liberación de un agente beneficioso del implante de la invención, el cual generalmente será de una semana o más, y preferiblemente de aproximadamente 30 días o más.

El término “liberación explosiva inicial” significa, respecto a una composición particular de esta invención, el cociente obtenido dividiendo (i) la cantidad en peso de agente beneficioso liberado de la composición en un periodo de tiempo inicial predeterminado después de la implantación, por (ii) la cantidad total de agente beneficioso que va a ser liberado de una composición implantada. Se entiende que la liberación explosiva inicial puede variar según la forma y el área de superficie del implante. Por consiguiente, los porcentajes e índices de liberación explosiva asociados con la liberación explosiva aquí descrita tienen el propósito de aplicarse a composiciones probadas en una forma que resulta a partir de la administración de la composición con una jeringa estándar.

La expresión “modulador de la solubilidad” se refiere, con respecto al agente beneficioso, a un agente que alterará la solubilidad del agente beneficioso, con referencia al solvente del polímero o agua, de la solubilidad del agente beneficioso en ausencia del modulador. El modulador puede aumentar o reducir la solubilidad del agente beneficioso en el solvente o el agua. No obstante, en el caso de los agentes beneficiosos que son altamente solubles en agua, el modulador de solubilidad generalmente será un agente que reducirá la solubilidad del agente beneficioso en agua. Los efectos de los moduladores de solubilidad del agente beneficioso pueden originarse a partir de la interacción del modulador de solubilidad con el solvente, o con el agente beneficioso mismo, tal como por la formación de complejos, o con ambos. Para los propósitos de la presente invención, cuando el modulador de solubilidad está “asociado” con el agente beneficioso, todas esas interacciones o formaciones que pueden producirse son esperadas. Los moduladores de solubilidad pueden ser mezclados con el agente beneficioso antes de su combinación con el gel viscoso o pueden ser añadidos al gel viscoso antes de la adición del agente beneficioso, según resulte apropiado.

Los términos “sujeto” y “paciente” se refieren, con respecto a la administración de una composición de la invención, a un animal o a un ser humano.

El término “bioerosionable” se refiere a un material que gradualmente se descompone, disuelve, hidroliza y/o erosiona *in situ*. Generalmente, los polímeros “bioerosionables” en la presente invención son polímeros que son hidrolizables y se bioerosionan *in situ* principalmente a través de hidrólisis.

El término “tixotrópico” se usa en su sentido convencional para referirse a una composición de gel que puede licuar o al menos muestra una reducción en la viscosidad aparente con la aplicación de fuerza mecánica tal como la fuerza de corte. Un “agente tixotrópico”, según se utiliza en este caso, es uno que aumenta la tixotropía de la composición en la cual está contenido, propiciando el fluido pseudoplástico y permitiendo el uso de una menor fuerza de inyección.

El polímero, el solvente y otros agentes de la invención deben ser “biocompatibles”; es decir que no deben causar irritación, inflamación ni necrosis en el entorno de utilización. El entorno de utilización es un entorno de fluidos y pueden comprender una parte subcutánea o intramuscular o cavidad corporal de un humano o un animal.

### *Formulaciones de depósito inyectables*

Como se ha descrito previamente, las formulaciones de depósito inyectables para la administración de agentes beneficiosos durante un periodo de tiempo prolongado pueden ser formadas como geles viscosos antes de la inyección del depósito en un sujeto. El gel viscoso lleva el agente beneficioso dispersado para proporcionar perfiles de liberación

## ES 2 329 346 T3

apropiados, que incluyen los que tienen baja liberación explosiva inicial del agente beneficioso cuando el agente beneficioso es liberado del depósito en el tiempo.

Normalmente, el gel viscoso será inyectado con una jeringa hipodérmica estándar que ha sido previamente llenada con la composición de gel viscoso - agente beneficioso como depósito. Frecuentemente se prefiere que las inyecciones se realicen usando la aguja de menor tamaño (es decir, el menor diámetro) para reducir la incomodidad para el sujeto cuando la inyección se efectúa a través de la piel y en tejido subcutáneo. Es conveniente poder inyectar geles a través de agujas que tengan calibre 16 o superior, preferiblemente calibre 20 o superior, más preferiblemente calibre 22 o superior, incluso más preferiblemente calibre 24 o superior. Con geles altamente viscosos, es decir, geles que tienen una viscosidad de aproximadamente 200 poise o superior, las fuerzas de inyección para administrar el gel de una jeringa que tiene una aguja con un calibre en el rango de 20-30 pueden ser tan altas que pueden hacer que la inyección sea difícil o razonablemente imposible cuando se hace manualmente. Al mismo tiempo, la alta viscosidad del gel es conveniente para mantener la integridad del depósito después de la inyección y durante el periodo de administración y también facilitar las características de suspensión deseadas del agente beneficioso en el gel.

Un gel tixotrópico exhibe una viscosidad reducida cuando es sometido a fuerza de corte. La medida de la reducción está en parte en función de la velocidad de corte del gel cuando es sometido a la fuerza de corte. Cuando se quita la fuerza de corte, la viscosidad del gel tixotrópico regresa a una viscosidad igual o cercana a la que mostraba antes de ser sometido a la fuerza de corte. Por consiguiente, un gel tixotrópico puede ser sometido a una fuerza de corte cuando es inyectado con una jeringa reduciendo temporalmente su viscosidad durante el proceso de inyección. Cuando el proceso de inyección es completado, la fuerza de corte es quitada y el gel vuelve casi al mismo estado anterior.

Una composición de un polímero y solvente de polímero que incluye un agente que imparte características tixotrópicas al gel viscoso formado por el solvente de polímero y el polímero proporciona las ventajas deseadas mencionadas más arriba. Adicionalmente es conveniente usar el agente en cantidades que sean suficientemente pequeñas para no aumentar innecesariamente la masa y volumen del depósito que va a ser inyectado. A este respecto, es deseable que el agente, es decir los alcanoles inferiores, particularmente el etanol, no sea un solvente de polímero. Como se describe con más detalle más abajo, la adición de cantidades pequeñas de alcanoles inferiores, especialmente etanol, a depósitos de polímero formados como geles viscosos de polímeros de ácido láctico y solvente de polímero adecuados proporcionan las características precedentes deseables en las composiciones de la invención aquí descritas.

El polímero puede ser un poliláctido, es decir, un polímero de ácido láctico que puede estar basado solamente en ácido láctico o puede ser un copolímero a base de ácido láctico y ácido glicólico que puede incluir cantidades pequeñas de otros comonomeros que no afecten sustancialmente los resultados ventajosos que se pueden lograr conforme a la presente invención. Según se utiliza en este caso, el término "ácido láctico" incluye los isómeros ácido L-láctico, ácido D-láctico, ácido DL-láctico y láctido mientras que el término "ácido glicólico" incluye glicólido. El polímero puede tener una proporción de monómero de ácido láctico/ácido glicólico de aproximadamente 100:0 a aproximadamente 15:85, preferiblemente de aproximadamente 75:25 a aproximadamente 30:70, más preferiblemente de aproximadamente 60:40 a aproximadamente 40:60, y un copolímero especialmente útil tiene una proporción de monómero de ácido láctico/ácido glicólico de aproximadamente 50:50.

El polímero de ácido láctico tiene un peso molecular promedio en número de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 120.000, preferiblemente de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 50.000, más preferiblemente de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 30.000, según se determina por cromatografía de permeación en gel (GPC). Según se indica en la mencionada patente U.S. n° 5.242.910, el polímero puede ser preparado conforme a las instrucciones de la patente U.S. n° 4.443.340. De forma alternativa, el polímero de ácido láctico puede ser preparado directamente a partir de ácido láctico o una mezcla de ácido láctico y ácido glicólico (con o sin otro comonomero) conforme a las técnicas establecidas en la patente U.S. n° 5.310.865. El contenido de todas estas patentes es incorporado como referencia. Se encuentran disponibles comercialmente polímeros de ácido láctico adecuados. Por ejemplo, copolímeros de ácido láctico: ácido glicólico 50:50 con pesos moleculares de 8.000, 10.000, 30.000 y 100.000 se encuentran disponibles en Boehringer Ingelheim (Petersburg, VA), Medisorb Technologies International L.P. (Cincinnati, OH) y Birmingham Polymers, Inc. (Birmingham, AL) como se describe más abajo.

Ejemplo de polímeros incluyen, pero no se limitan a, Poli (D,L-láctido) Resomer<sup>®</sup> L104, PLA-L104, Poli (D, L-láctido-co-glicólido) 50:50 Resomer<sup>®</sup> RG502, Poli (D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 Resomer<sup>®</sup> RG502H, PLGA-502H, Poli (D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 Resomer<sup>®</sup> RG503, PLGA-503, Poli (D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 Resomer<sup>®</sup> RG506, PLGA-506, Poli (D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 Resomer<sup>®</sup> RG755, PLGA-755, Poli L-Láctido MW 2.000 (Resomer<sup>®</sup> L 206, Resomer<sup>®</sup> L 207, Resomer<sup>®</sup> L 209, Resomer<sup>®</sup> L 214); Poli D, L Láctido (Resomer<sup>®</sup> R 104, Resomer<sup>®</sup> R 202, Resomer<sup>®</sup> R 203, Resomer<sup>®</sup> R 206, Resomer<sup>®</sup> R 207, Resomer<sup>®</sup> R 208); Poli L-Láctido-co-D,L- láctido 90:10 (Resomer<sup>®</sup> LR 209); Poli glicólido (Resomer<sup>®</sup> G 205); Poli D,L-láctido-co-glicólido 50:50 (Resomer<sup>®</sup> RG 504 H, Resomer<sup>®</sup> RG 504, Resomer<sup>®</sup> RG 505); Poli D-L-láctido-co-glicólido 75:25 (Resomer<sup>®</sup> RG 752, Resomer<sup>®</sup> RG 756); Poli D,L-láctido-co-glicólido 85:15 (Resomer<sup>®</sup> RG 858); Poli L-láctido-co-carbonato de trimetileno 70:30 (Resomer<sup>®</sup> LT 706); Polidioxanona (Resomer<sup>®</sup> X 210) (Boehringer Ingelheim Chemicals, Inc., Petersburg, VA).

Ejemplos adicionales incluyen, pero no se limitan a, DL-láctido/glicólido 100:0 (MEDISORB<sup>®</sup> Polímero 100 DL alto, MEDISORB<sup>®</sup> Polímero 100 DL bajo); DL-láctido/glicólido 85/15 (MEDISORB<sup>®</sup> Polímero 8515 DL alto, MEDISORB<sup>®</sup> Polímero 8515 DL bajo); DL-láctido/glicólido 75/25 (MEDISORB<sup>®</sup> Polímero 7525 DL alto,

## ES 2 329 346 T3

MEDISORB® Polímero 7525 DL bajo); DL-láctido/glicólido 65/35 (MEDISORB® Polímero 6535 DL alto, MEDISORB® Polímero 6535 DL bajo); DL-láctido/glicólido 54/46 (MEDISORB® Polímero 5050 DL alto, MEDISORB® Polímero 5050 DL bajo); y DL-láctido/glicólido 54/46 (MEDISORB® Polímero 5050 DL 2A(3), MEDISORB® Polímero 5050 DL 3A(3), MEDISORB® Polímero 5050 DL 4A(3)) (Medisorb Technologies International L.P., Cincinnati, OH); y Poli D,L-láctido-co-glicólido 50:50; Poli D,L-láctido-co-glicólido 65:35; Poli D,L-láctido-co-glicólido 75:25; Poli D,L-láctido-co-glicólido 85:15; Poli DL-láctido; Poli L-láctido; Poli glicólido; Poli E-caprolactona; Poli DL-láctido-co-caprolactona 25:75 y Poli DL-láctido-co-caprolactona 75:25 (Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, AL).

10 El polímero biocompatible se encuentra en 5 a aproximadamente 90% en peso, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 85% en peso, preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 80% en peso, preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 75% en peso, preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 70% en peso y normalmente de aproximadamente 35 a aproximadamente 65% en peso del gel viscoso, con el gel viscoso comprendiendo las cantidades combinadas del polímero biocompatible y el solvente.

15 El solvente debe ser biocompatible y es seleccionado para disolver el polímero para formar un gel viscoso que pueda mantener las partículas del agente beneficioso disueltas o dispersas y aisladas del entorno de utilización antes de la liberación. El solvente es seleccionado del grupo que consiste en alquilo inferior y ésteres de aralquilo de ácido benzoico, tales como benzoato de bencilo, benzoato de metilo, benzoato de etilo y similares.

20 El solvente normalmente está presente en una cantidad de aproximadamente 95 a aproximadamente 20% en peso y está presente preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 80 a aproximadamente 50% en peso y frecuentemente 65 a 35% en peso del gel viscoso, es decir las cantidades combinadas del polímero y el solvente. El gel viscoso formado mezclando el polímero y el solvente normalmente muestra una viscosidad de aproximadamente 100 a aproximadamente 200.000 poise, preferiblemente de aproximadamente 500 a aproximadamente 50.000 poise frecuentemente de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 50.000 poise medido a una velocidad de corte de 1  $\text{seg}^{-1}$  y 25°C usando un Reómetro Haake a aproximadamente 1-2 días después de que la mezcla sea completada. La mezcla del polímero con el solvente se puede lograr con equipo de corte bajo convencional tal como un mezclador doble planetario Ross de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas.

30 El agente que imparte propiedades tixotrópicas al gel de polímero es seleccionado de los alcanoles inferiores. Alcanol inferior se refiere a un alcohol que contiene 2-6 átomos de carbono y es de cadena lineal o cadena ramificada. Los alcoholes de este tipo pueden ser ejemplificados por etanol, isopropanol y similares. Es importante observar que dicho agente que imparte propiedades tixotrópicas al gel de polímero no es un solvente de polímero. (Ver, por ejemplo, Development of an *in situ* forming bidegradable poly-lactide-co-glycolide system for controlled release of proteins, Lambert, W.J., and Peck, K.D., Journal of Controlled Release, 33 (1995) 189-195).

40 Sorprendentemente, sólo se necesita añadir una muy pequeña cantidad de agente a la solución de polímero del polímero y solvente de polímero para obtener la reducción deseada en la fuerza de inyección cuando el gel es administrado con una jeringa. Por consiguiente, se ha descubierto que una cantidad de agente inferior al 15% en peso del peso combinado del solvente de polímero y el agente es satisfactoria. El agente puede estar presente en cantidades de 0,01 a 15 por ciento en peso, preferiblemente en cantidades de 0,1 a 5 por ciento en peso, y frecuentemente en cantidades de 0,5 a 5 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente.

45 El agente beneficioso puede ser cualquier sustancia o sustancias fisiológica o farmacológicamente activas opcionalmente en combinación con soportes farmacéuticamente aceptables e ingredientes adicionales tales como antioxidantes, agentes estabilizantes, intensificadores de permeación, etc. que no afectan contrariamente de manera sustancial los resultados ventajosos que se pueden obtener a partir de la presente invención. El agente beneficioso puede ser cualquiera de los agentes que se liberan al cuerpo de un humano o un animal y que son preferentemente solubles en agua mejor que en el solvente de disolución de polímero. Estos agentes incluyen agentes de fármaco, medicamentos, vitaminas, nutrientes, o similares. Incluidos entre los tipos de agentes que encajan en esta descripción se encuentran nutrientes, vitaminas, suplementos de alimentos, esterilizantes sexuales, inhibidores de la fertilidad y promotores de la fertilidad.

55 Los agentes de fármaco que pueden ser administrados por la presente invención incluyen fármacos que actúan en los nervios periféricos, los receptores adrenérgicos, los receptores colinérgicos, los músculos esqueléticos, el sistema cardiovascular, los músculos lisos, el sistema circulatorio sanguíneo, sitios sinópticos, sitios de unión del neuriefector, sistemas endócrinos y hormonales, el sistema inmunológico, el sistema reproductor, el sistema esquelético, los sistemas autacoides, los sistemas alimentario y excretorio, el sistema de la histamina y el sistema nervioso central. Los agentes adecuados pueden ser seleccionados, por ejemplo, entre un fármaco, proteínas, enzimas, hormonas, polinucleótidos, nucleoproteínas, polisacáridos, glicoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos, esteroides, analgésicos, anestesia local, agentes antibióticos, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunosupresores, agentes antiinflamatorios incluidos los corticosteroides anti-inflamatorios, agentes antiproliferativos, agentes antimitóticos, agentes angiogénicos, anti-coagulantes, agentes fibrinolíticos, factores de crecimiento, anticuerpos, fármacos oculares, y metabolitos, análogos (incluidos los análogos sintéticos y sustituidos), fragmentos derivados (incluidos los conjugados agregativos/fusión con otras macromoléculas y conjugados covalentes con fracciones químicas no relacionadas por medios conocidos en la técnica) y versiones purificadas, aisladas, recombinantes y químicamente sintetizadas de estas especies.

Ejemplos de fármacos que pueden ser administrados por la composición de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, procaina, hidrocloreto de procaina, tetracaína, hidrocloreto de tetracaína, cocaína, hidrocloreto de cocaína, cloroprocaina, hidrocloreto de cloroprocaina, proparacaína, hidrocloreto de proparacaína, piperocaína, hidrocloreto de piperocaína, hexilcaína, hidrocloreto de hexilcaína, naepaína, hidrocloreto de naepaína, benzoxinato, hidrocloreto de benzoxinato, ciclometilcaína, hidrocloreto de ciclometilcaína, sulfato de ciclometilcaína, lidocaína, hidrocloreto de lidocaína, bupivacaína, hidrocloreto de bupivacaína, mepivacaína, hidrocloreto de mepivacaína, prilocaína, hidrocloreto de prilocaína, dibucaína e hidrocloreto de dibucaína, etidocaína, benzocaína, propoxicaína, diclonina, pramoxina, oxibuprocaina, edisilato de proclorperazina, sulfato ferroso, ácido aminocaproico, hidrocloreto de mecamilamina, hidrocloreto de procainamida, sulfato de anfetamina, hidrocloreto de metamfetamina, hidrocloreto de benzamfetamina, sulfato de isoprenalina, hidrocloreto de fenmetrazina, cloruro de betanecol, cloruro de metacolina, hidrocloreto de pilocarpina, sulfato de atropina, bromuro de escopolamina, yoduro de isopropamida, cloruro de tridihexetilo, hidrocloreto de fenformina, hidrocloreto de metilfenidata, colinato de teofilina, hidrocloreto de cefalexina, difenidol, hidrocloreto de meclizina, maleato de proclorperazina, fenoxibenzamina, maleato de tietilperazina, anisindiona, eritritil tetranitrato de difenadiona, digoxina, isofluorato, acetazolamida, metazolamida, bendroflumetiazida, cloropromaida, tolazamida, acetato de clormadinona, fenaglicodol, alopurinol, aspirina de alúmina, metotrexato, sulfafurazol de acetilo, eritromicina, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, acetato de cortisona, dexametasona y sus derivados tales como betametasona, triamcinolona, metiltestosterona, 17-S-estradiol, etinilestradiol, éter 3-metilico de etinilestradiol, prednisolona, acetato de 17-hidroxiprogesterona, 19 nor-progesterona, norgestrel, noretindrona, noretisterona, noretiederona, progesterona, norgesterona, noretinodrel, aspirina, indometacina, naproxen, fenoprofeno, sulindac, indoprofeno, nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, propranolol, timolol, atenolol, aiprenolol, cimetidina, clonidina, imipramina, levodopa, clorpromazina, metildopa, dihidroxifenilalanina, teofilina, gluconato de calcio, cetoprofeno, ibuprofeno, cefalexina, eritromicina, haloperidol, zomepirac, lactato ferroso, vincamina, diazepam, fenoxibenzamina, diltiazem, milrinona, mandol, quanbenz, hidrocloreto de ranitidina, flurbiprofeno, fenofeno, fluprofeno, tolmetina, alclofenac, mefenámico, flufenámico, difuinal, nimodipina, nitrendipina, nisoldipina, nicardipina, felodipina, lidoflazina, tiapamil, gallopamil, amlodipina, mioflazina, lisinopril, enalapril, enalaprilato, captopril, ramipril, famotidina, nizatidina, sucralfato, etintidina, tetratolol, minoxidil, clordiazepoxida, diazepam, amitriptilina e imipramina. Ejemplos adicionales son las proteínas y los péptidos que incluyen, pero no se limitan a, proteínas morfogénicas de hueso, insulina, colchicina, glucagón, hormona estimuladora de tiroides, hormonas paratiroides y pituitarias, calcitonina, renina, prolactina, corticotropina, tirotropina, hormona estimuladora del folículo, gonadotropina coriónica, hormona liberadora de gonadotropina, somatotropina bovina, somatotropina porcina, oxitocina, vasopresina, GRF, somatostatina, lipresín, pancrozimina, hormona luteinizante, LHRH, agonistas y antagonistas LHRH, leuprolida, interferones tales como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b e interferón de consenso, interleuquinas, factores de crecimiento tales como factores de crecimiento epidérmico (EGF), factores de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), factores de crecimiento transformante alfa (TGF- $\alpha$ ), factores de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), eritropoyetina (EPO), factor de crecimiento de insulina tipo I (IGF-I), factor de crecimiento de tipo insulina II (IGF-II), interleuquina-1, interleuquina-2, interleuquina-6, interleuquina-8, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), factor de necrosis tumoral beta (TNF- $\beta$ ), Interferón alfa (INF- $\alpha$ ), Interferón beta (INF- $\beta$ ), Interferón gamma (INF- $\gamma$ ), Interferón omega (INF- $\omega$ ), factores estimuladores de colonia (CGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), trombopoyetina (TPO), factores derivados de células estromales (SDF), factor de crecimiento de placenta (PIGF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor estimulante de colonias de macrófagos granulocitos (GM-CSF), factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF), factor estimulante de la colonia de granulocitos (G-CSF), factor neurotrófico ciliar (CNTF), proteínas morfogénicas de hueso (BMP), factores de coagulación, factor de liberación de hormona de páncreas humano, análogos y derivados de estos compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, o sus análogos o derivados.

En determinadas formas de realización preferidas, el agente beneficioso incluye factores de crecimiento quimiotáctico, factores de crecimiento proliferativo, factores de crecimiento estimulador y factores de crecimiento peptídico transformacional incluidos los genes, precursores, variantes posttraduccionales, metabolitos, proteínas de unión, receptores, agonistas y antagonistas de los receptores de las siguientes familias de factores de crecimiento: factores de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factores de crecimiento de tipo insulina (IGF), factores de crecimiento de fibroblasto (FGF), factores de transformación del crecimiento (TGF), interleuquinas (IL), factores estimuladores de la colonias (CSF, MCF, GCSF, GMCSF), interferones (IFN), factores de crecimiento endotelial (VEGF, EGF), eritropoyetinas (EPO), angiopoyetinas (ANGs), factores de crecimiento derivado de placenta (PIGF) y reguladores transcripcionales inducidos por hipoxia (HIF).

Si no se menciona en el párrafo precedente, los agentes beneficiosos descritos en la mencionada patente U.S. n° 5.242.910 también pueden ser utilizados. Una ventaja particular de la presente invención es que los materiales, tales como las proteínas, según las ejemplifican la lisozima enzimática, y ADNc, y ADN incorporados en vectores tanto víricos como no víricos, que son difíciles de microencapsular o procesar en microesferas, pueden ser incorporados en las composiciones de la presente invención sin el nivel de degradación cursada con otras técnicas.

El agente beneficioso preferiblemente es incorporado en el gel viscoso formado por el polímero y el solvente en forma de partículas normalmente con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 micras, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 micras y frecuentemente de 30 a 125 micras.

Para formar una suspensión de partículas del agente beneficioso en el gel viscoso formado por el polímero y el solvente, se puede utilizar cualquier dispositivo de corte bajo convencional tal como un mezclador doble planetario

## ES 2 329 346 T3

Ross en condiciones ambientales. De esta manera, se puede obtener sustancialmente la distribución eficaz del agente beneficioso sin degradar el agente beneficioso.

5 El agente beneficioso normalmente es disuelto o disperso en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 40%, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 2% a aproximadamente 30%, y frecuentemente 2 a 20% en peso de las cantidades combinadas del polímero, solvente, agente y agente beneficioso. Dependiendo de la cantidad de agente beneficioso presente en la composición, se pueden obtener diferentes perfiles de liberación. Más específicamente, para un polímero y solvente dados, al ajustar las cantidades de estos componentes y la cantidad del agente beneficioso, se puede obtener un perfil de liberación que depende más de la degradación del polímero que la 10 difusión del agente beneficioso de la composición o viceversa. En este aspecto, con índices inferiores de carga de agente beneficioso, generalmente se obtiene un perfil de liberación que refleja la degradación del polímero en el cual el nivel de liberación aumenta con el tiempo. Con índices de carga superiores, generalmente se obtiene un perfil de liberación provocado por difusión del agente beneficioso donde el nivel de liberación se reduce con el tiempo. Con 15 índices de carga intermedios, se obtienen perfiles de liberación combinada de modo que si se desea, se puede lograr un nivel de liberación sustancialmente constante. Aunque el nivel de liberación particular depende de las circunstancias particulares, tales como el agente beneficioso que se administrará, se pueden obtener índices de liberación del orden de aproximadamente 0,1 microgramos/día a aproximadamente 30 miligramos/día, preferiblemente de aproximadamente 1 microgramos/día a aproximadamente 20 miligramos al día, más preferiblemente de aproximadamente 10 microgramos/día a aproximadamente 10 miligramo/día, para períodos de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 180 días, preferiblemente 24 horas a aproximadamente 120 días, más preferiblemente 24 horas a aproximadamente 90 días, frecuentemente 3 días a aproximadamente 90 días. Además, la dosis de agente beneficioso puede ser ajustada ajustado la cantidad de gel de depósito inyectable inyectado.

25 En la medida que se necesiten ingredientes opcionales convencionales, tales como agentes hidroscolopicos, agentes estabilizantes y otros, se los utiliza en una cantidad que no afecte sustancialmente los resultados ventajosos que se pueden lograr conforme a la presente invención. Otros componentes pueden estar presentes en la composición de gel, en la medida en que sean necesarios o proporcionen propiedades útiles a la composición, tales como polietilenglicol, agentes hidroscolopicos, agentes estabilizantes (por ejemplo agentes tensioactivos como tween 20, tween 80, y similares, azúcares tales como sacarosa, trehalosa, y similares, sales, antioxidantes), agentes de formación de poros, 30 agentes estabilizantes (tales como sorbitol, manitol, glicina y similares), agentes quelantes (tales como iones metálicos bivalentes incluidos zinc, magnesio, calcio, cobre y similares), agentes tampón (tal como fosfato, acetato, succinato, histidina, tris y similares) y otros. Cuando la composición incluye un péptido o una proteína soluble o inestable en un medio ambiente acuoso, resulta altamente conveniente incluir un modulador de solubilidad que pueda, por ejemplo, ser un agente estabilizante, en la composición. Varios agentes de modulación son descritos en las patentes U.S. n° 35 5.654.010 y 5.656.297, cuyas descripciones están incorporadas en la presente como referencia. En el caso de hGH, por ejemplo, es preferible incluir una cantidad de una sal de un metal bivalente, preferiblemente zinc. Ejemplos de tales moduladores y agentes estabilizantes, que pueden formar complejos con el agente beneficioso o asociarse para proporcionar el efecto de liberación estabilizante o modulado, incluyen cationes metálicos, preferiblemente bivalentes, presentes en la composición como carbonato magnésico, carbonato de zinc, carbonato cálcico, acetato magnésico, 40 sulfato de magnesio, acetato de zinc, sulfato de zinc, cloruro de zinc, cloruro de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, otros antiácidos y similares. Las cantidades de agentes de este tipo utilizadas dependerán de la naturaleza del complejo formado, si lo hay, o la naturaleza de la asociación entre el agente beneficioso y el agente. Normalmente se pueden utilizar proporciones molares del modulador de solubilidad o agente estabilizante en relación 45 al agente provechoso de aproximadamente 100:1 a 1:1, preferiblemente 10:1 a 1:1.

Los agentes de formación de poros incluyen materiales biocompatibles que al entrar en contacto con líquidos corporales se disuelven, dispersan o degradan para crear poros o canales en la matriz del polímero. Normalmente, los materiales orgánicos e inorgánicos que son solubles en agua tales como azúcares (por ej., sacarosa, dextrosa), 50 sales hidrosolubles (p. ej., cloruro sódico, fosfato sódico, cloruro de potasio y carbonato sódico), solventes solubles en agua tales como N-metil-2-pirrolidona y polietilenglicol y polímeros solubles en agua (p. ej., carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares) pueden ser usados convenientemente como formadores de poros. Los materiales de este tipo pueden estar presentes en cantidades que varían de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 100% del peso del polímero, pero normalmente será inferior al 50% y más normalmente inferior al 10-20% del peso del 55 polímero.

Debe entenderse que el agente de la presente invención no constituye un mero diluyente o un solvente de polímero que reduce la viscosidad simplemente reduciendo la concentración de los componentes de la composición. El uso de diluyentes convencionales puede reducir la viscosidad, pero también pueden causar el efecto explosivo mencionado 60 previamente cuando se inyecta la composición diluida. Por el contrario, la composición de depósito inyectable de la presente invención puede ser formulada para evitar el efecto explosivo seleccionando el agente de modo que una vez inyectado en su posición, el agente tenga poco impacto en las propiedades de liberación del sistema original. Preferiblemente, el sistema libera el 40% o menos en peso del agente beneficioso presente en el gel viscoso dentro de las primeras 24 horas después de la implantación en el sujeto. Más preferiblemente, se liberará el 30% o menos en 65 peso del agente beneficioso dentro de las primeras 24 horas después de la implantación, y la composición implantada posee un índice de liberación explosiva de 12 o menos, preferiblemente 8 o menos.

## ES 2 329 346 T3

Para entender aun más los diferentes aspectos de la presente invención, los resultados expuestos en las Figuras previamente descritas fueron obtenidos conforme a los siguientes ejemplos.

### Ejemplo 1

Se preparó un vehículo de gel para el uso en un depósito inyectable de la composición como se indica a continuación. Se pesó un matraz en una balanza de Mettler PJ3000 de carga superior. Se molió y se tamizó Poli (D,L-láctido-co-glicólido) (PLGA), disponible como 50:50 Resomer<sup>®</sup> RG502 (PLGA RG 502), 50:50 Resomer<sup>®</sup> RG504 (PLGARG 504) o 50:50 DL-PLG con una viscosidad inherente de 0,15 (PLGA-BPI, Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, AL), por debajo de 425 micras. El polímero fue pesado en el matraz de cristal. El matraz de cristal que contenía el polímero fue pesado y se añadió el solvente correspondiente. Las cantidades expresadas como porcentajes para distintas combinaciones de polímero/solvente son expuestas en la Tabla 1, más abajo. La mezcla de polímero/solvente fue agitada a 250 ± 50 r.p.m. (agitador eléctrico IKA, IKH-Werke GmbH & Co., Stanfen, Alemania) durante aproximadamente 5-10 minutos, dando como resultado una sustancia pegajosa en forma de pasta que contenía partículas de polímero. El matraz que contenía la mezcla de polímero/solvente fue sellado y colocado en una incubadora con temperatura controlada equilibrada a 37°C durante 1 a 4 días, con agitación intermitente, según el tipo de solvente y polímero y las proporciones de solvente y de polímero. La mezcla de polímero/solvente fue eliminada de la incubadora cuando tuvo apariencia de un gel homogéneo ámbar claro. Luego, la mezcla fue colocada en un horno (65°C) durante 30 minutos. Se observó que el PLGA-504 se disolvió en la mezcla una vez retirado del horno.

Se preparan vehículos de gel de depósito adicionales con los solventes siguientes o mezclas: benzoato de bencilo ("BB"), etanol, y propilenoglicol ("PG") y los polímeros siguientes: Poli (D,L-láctido) Resomer<sup>®</sup> L104, PLA-L104, Poli (D, L-láctido-co-glicólido) 50:50 Resomer<sup>®</sup> RG502, Poli (D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 Resomer<sup>®</sup> RG502H, PLGA-502H, Poli (D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 Resomer<sup>®</sup> RG503, PLGA-503, Poli L-Láctido MW 2,000 (Resomer<sup>®</sup> L 206, Resomer<sup>®</sup> L 207, Resomer<sup>®</sup> L 209, Resomer<sup>®</sup> L 214); Poli D,L Láctido (Resomer<sup>®</sup> R 104, Resomer<sup>®</sup> R 202, Resomer<sup>®</sup> R 203, Resomer<sup>®</sup> R 206, Resomer<sup>®</sup> R 207, Resomer<sup>®</sup> R 208); Poli L-Láctido-co-D,L-láctido 90:10 (Resomer<sup>®</sup> LR 209); Poli D-L-láctido-co-glicólido 75:25 (Resomer<sup>®</sup> RG 752, Resomer<sup>®</sup> RG755, Resomer<sup>®</sup> RG 756); Poli D,L-láctido-co-glicólido 85:15 (Resomer<sup>®</sup> RG 858); Poli L-láctido-co-carbonato trimetileno 70:30 (Resomer<sup>®</sup> LT 706); Poli dioxanona (Resomer<sup>®</sup> X 210) (Boehringer Ingelheim Chemicals, Inc., Petersburg, VA); DL-láctido/glicólido 100:0 (MEDISORB<sup>®</sup> Polímero 100 DL Alto, MEDISORB<sup>®</sup> Polímero 100 DL Bajo); DL-láctido/glicólido 85/15 (MEDISORB<sup>®</sup> Polímero 8515 DL Alto, MEDISORB<sup>®</sup> Polímero 8515 DL Bajo); DL-láctido/glicólido 75/25 (MEDISORB<sup>®</sup> Polímero 7525 DL Alto, MEDISORB<sup>®</sup> Polímero 7525 DL Bajo); DL-láctido/glicólido 65/35 (MEDISORB<sup>®</sup> Polímero 6535 DL Alto, MEDISORB<sup>®</sup> Polímero 6535 DL Bajo); DL-láctido/glicólido 54/46 (MEDISORB<sup>®</sup> Polímero 5050 DL Alto, MEDISORB<sup>®</sup> Polímero 5050 DL Bajo); y DL-láctido-co-glicólido 54/46 (MEDISORB<sup>®</sup> Polímero 5050 DL 2A(3), MEDISORB<sup>®</sup> Polímero 5050 DL 3A(3), MEDISORB<sup>®</sup> Polímero 5050 DL 4A(3)) (Medisorb Technologies International L.P., Cincinnati, OH); y Poli D,L-láctido-co-glicólido 50:50; Poli D,L-láctido-co-glicólido 65:35; Poli D,L-láctido-co-glicólido 75:25; Poli D,L-láctido-co-glicólido 85:15; Poli DL-láctido; Poli L-láctido; Poli glicólido; Poli ε-caprolactona; Poli DL-láctido-co-caprolactona 25:75; y Poli DL-láctido-co-caprolactona 75:25 (Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, AL). Los pesos moleculares típicos de polímero se encontraron en el rango de 14.400-39.700 (PM) [6.400-12.200 (P<sub>m</sub>)]. Los vehículos de gel representativos están descritos en la Tabla 1 más abajo.

TABLA 1

Formulación	Polímero <sup>1</sup> (%)	Benzoato de bencilo (%)	Etanol (%)
1	50	50	0
2	50	47,5	2,5
3	50	45	5
4	50	42,5	7,5
1 = PLGA- RG502			

### Ejemplo 2

#### *Preparación de Partículas de hGH*

Las partículas de hormona de crecimiento humano (hGH) (opcionalmente con acetato de zinc) fueron preparadas como se indica a continuación:

Se concentró una solución de hGH (5 mg/ml) solución en agua (BresaGen Corporation, Adelaide, Australia) a 10 mg/ml usando un aparato de diafiltrado Selector de Concentración/Diálisis. Se lavó la solución de hGH diafiltrada con

## ES 2 329 346 T3

5 veces el volumen de solución tampón de tris o fosfato (pH 7.6). Entonces se formaron las partículas de hGH por secado por atomización o liofilización usando técnicas convencionales. Se secaron las soluciones tampón de fosfato (5 o 50 mM) con hGH (5 mg/mL) (y opcionalmente varios niveles de acetato de zinc (0 a 30 mM) cuando se prepararon partículas complejas de Zn) por pulverización usando un aparato secador por aspersión Mini Spary Yamato con los siguientes parámetros:

Parámetro del secador por aspersión	Ajuste
Aire Atomizante	2 psi
Temperatura de Entrada	120°C
Dial Aspirador	7,5
Bomba de Solución	2-4
Válvula de Aire Principal	40-45 psi

Las partículas liofilizadas fueron preparadas a partir de soluciones de tampón tris (5 o 50 mM; pH 7.6) con hGH (5 mg/mL) usando un liofilizador Durastop  $\mu$ P conforme a los siguientes ciclos de congelación y secado:

Ciclo de congelación	Disminución en 2,5 C/min a -30° C y mantenido durante 30 min
	Disminución en 2,5 C/min a -30° C y mantenido durante 30 min
Ciclo de secado	Aumento en 0,5 C/min a 10° C y mantenido durante 960 min
	Aumento en 0,5 C/min a 20° C y mantenido durante 480 min
	Aumento en 0,5 C/min a 25° C y mantenido durante 300 min
	Aumento en 0,5 C/min a 30° C y mantenido durante 300 min
	Aumento en 0,5 C/min a 5° C y mantenido durante 5000 min

### Ejemplo 3

#### *Preparación de Partículas de hGH-Ácido Esteárico*

Las partículas de hormona de crecimiento humano (hGH) fueron preparadas como se indica a continuación: Se mezclaron y molieron hGH liofilizadas (3.22 gramos, Pharmacia-Upjohn, Estocolmo, Suecia) y ácido esteárico (3.22 gramos, 95% puro, Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO). El material molido fue comprimido en un molde redondo de 13 mm, con una fuerza de 10.000 libras durante 5 minutos. Las tabletas comprimidas fueron molidas y tamizadas a través de un filtro de malla 70 seguido de un filtro de malla 400 para obtener partículas con un tamaño con un rango de 38-212 micras.

### Ejemplo 4

#### *Carga de Fármaco*

Las partículas comprimidas comprendiendo agente beneficioso/ácido esteárico preparadas como se indica más arriba son agregadas a un vehículo de gel en una cantidad de 10-20% en peso y mezcladas manualmente hasta que el polvo seco es humedecido completamente. Luego, la mezcla de gel/partículas amarilla clara lechosa es íntegramente mezclada por mezcla convencional usando un Agitador mecánico Caframo con una espátula anexa de metal de punta cuadrada. Las formulaciones resultantes (6-12) están ilustradas en la Tabla 2 más abajo. Las formulaciones homogéneas finales de gel fueron transferidas a jeringas desechables de 3, 10 o 30 cc para su almacenamiento o administración.

ES 2 329 346 T3

TABLA 2

Formulación	Polímero <sup>1</sup> (%)	Benzoato de bencilo (%)	Etanol (%)
5 <sup>2</sup>	45,0	45,0	0,0
6 <sup>3</sup>	40,0	40,0	0,0
7 <sup>3</sup>	45,0	44,0	1,0
8 <sup>3</sup>	39,0	39,0	2,7
9 <sup>2</sup>	39,0	39,7	0,0
10 <sup>3</sup>	31,9	47,6	0,3
11 <sup>3</sup>	33,5	44,0	0,3
12 <sup>3</sup>	40,2	36,0	0,9
13 <sup>3</sup>	32,4	44,2	1,2
14 <sup>3</sup>	32,3	44,0	1,3
15 <sup>3</sup>	36,2	39,6	1,5
16 <sup>3</sup>	32,9	40,1	1,9
17 <sup>4</sup>	35,3	45,8	0,9
<p>1 = polímero PLGA-502;                  2 = carga de partículas 10 % (2.8% hGH, 5% ácido esteárico);                  3 = carga de partículas 20 % (5% hGH, 10% ácido esteárico);                  4 = carga de partículas 15 % (5% hGH, 7% ácido esteárico);</p>			

Se preparó un número representativo de geles implantables conforme a los procedimientos precedentes y se evaluaron en cuanto a la liberación *in vitro* de agente beneficioso en función del tiempo y también en estudios *in vivo* en ratas para determinar la liberación del agente beneficioso como lo determinan las concentraciones en suero sanguíneo del agente beneficioso en función del tiempo.

Ejemplo 5

El comportamiento reológico fue evaluado en relación a los vehículos de depósito y las formulaciones de depósito formuladas con diferentes solventes preparados como se ha descrito anteriormente. Las formulaciones 1-4 fueron evaluadas en relación a su viscosidad bajo distintas velocidades de corte, y se midió la viscosidad usando un reómetro Bohlin CVO50 (Bohlin Instruments Limited, Gloucestershire, Reino Unido) a 37°C. La Figura 1 muestra la viscosidad de las formulaciones de gel 1-4. La Figura 2 muestra la viscosidad de las formulaciones de gel 5-8. La viscosidad a bajas velocidades de corte representan el espesor de la formulación de gel con tensión mínima sobre la formulación. Como se representa en las Figuras 1 y 2, el aumento de la cantidad de etanol en la formulación reduce la viscosidad y aumenta el fluido pseudoplástico.

Ejemplo 6

La fuerza de inyección requerida para administrar vehículos de depósito y las formulaciones de depósito fue evaluada para las formulaciones 1-4 y 5-12, respectivamente. Las formulaciones fueron cargadas en una jeringa Gastight® de 500 µl Hamilton (Hamilton, Renada, NV). La Figura 3 es un gráfico que ilustra la relación entre la fuerza requerida para inyectar las Formulaciones 1-4 de una jeringa usando una aguja de calibre 20. Como se muestra en la figura 3, la fuerza de inyección de la formulación de vehículo de depósito es significativamente reducida a medida que la cantidad de etanol en la composición es aumentada del 0% al 15% del peso combinado del solvente y el agente. Las figuras 4A & 4B ilustran la relación entre la fuerza requerida para inyectar las Formulaciones 9-16 con una jeringa usando una aguja de calibre 24 a 1 ml/minuto, a temperatura ambiente. Notablemente, debido al comportamiento del las formulaciones que usan etanol como un agente tixotrópico mostraron una fuerza de inyección significativamente

## ES 2 329 346 T3

reducida al tiempo que mantuvieron viscosidades iguales o superiores a las formulaciones usando benzoato de bencilo, a velocidad de corte inferior; manteniendo así la integridad del depósito después de la inyección en los animales.

### 5 Ejemplo 7

#### *Estudios de hGH In Vivo*

10 Se realizaron estudios *in vivo* en ratas siguiendo un protocolo abierto para determinar niveles de hGH en suero con la administración sistémica de hGH por medio de los sistemas de implantación de esta invención. Se cargaron las formulaciones de hGH en gel de depósito en jeringas adaptadas de 0.5 cc desechables. Se fijaron agujas de calibre 16 desechable a las jeringas y se calentaron a 37°C usando un baño de circulación. Las formulaciones de hGH en gel de depósito fueron inyectadas en ratas inmunosuprimidas y se extrajo sangre a intervalos de tiempo específicos. 15 Todas las muestras de suero fueron almacenadas a 4°C antes del análisis. Las muestras fueron analizadas en relación al contenido de hGH intacto usando un radio inmunoensayo (RIA). Al final de estudio las ratas fueron eutinizadas para la observación clínica ordinaria y el depósito fue recuperado para observar la integridad.

Las Figuras 5, 6A y 6B ilustran el perfil de liberación representativa *in vivo* de hormona de crecimiento humano ("hGH") obtenido en ratas a partir de distintas formulaciones de depósito, incluidas las de la presente invención. El perfil de liberación *in vivo* de las formulaciones de depósito con etanol es comparable a las formulaciones de control (sin etanol). Así, las formulaciones de depósito de la presente invención reducen la fuerza de inyección significativamente sin comprometer el perfil de liberación *in vivo* del agente beneficioso. 20

Al final del estudio (es decir, el día 28) los depósitos fueron recuperados de las ratas. Generalmente, se recuperó un depósito intacto de forma redonda de una pieza correspondiente a cada depósito inyectado en el animal. 25

Las Figuras 7 y 8 muestran el índice de liberación explosiva que perfila la liberación de hormona de crecimiento humano ("hGH") obtenido en ratas a partir de distintas formulaciones de depósito, incluidas las de la presente invención. Las formulaciones de depósito de la presente invención reducen significativamente la fuerza de inyección sin comprometer el perfil de liberación *in vivo* del agente beneficioso. 30

Conforme a varios aspectos de la presente invención, se pueden obtener una o más ventajas significativas. Más específicamente, usando fases de tratamiento simples, se puede obtener una composición de gel de depósito que puede ser inyectada en posición en un animal sin cirugía usando una fuerza de aplicación baja a través de agujas estándares. 35 Una vez en su lugar, la composición rápidamente vuelve a su viscosidad original y puede exhibir un rápido endurecimiento para evitar sustancialmente un efecto explosivo y proporcionar el perfil de liberación del agente deseado. Además, una vez que el agente beneficioso ha sido completamente administrado, no hay ninguna necesidad de eliminar la composición al ser ésta completamente biodegradable. Como una ventaja adicional, la presente invención evita el uso de micropartículas o técnicas de microencapsulación que puedan degradar determinados agentes beneficiosos, como fármacos a base de péptidos y ácido nucleico y cuyas micropartículas y microcápsulas puedan resultar difíciles de eliminar del entorno de uso. Puesto que el gel viscoso está formado sin la necesidad de agua, temperaturas extremas, u otros solventes, las partículas suspendidas de agente beneficioso permanecen secas y en su configuración original, lo cual contribuye a la estabilidad de las mismas. Además, puesto que se forma una masa, la composición de gel de depósito inyectable puede ser recuperada del entorno de uso, si se desea. 40 45

La invención comprende las siguientes características y cifras, bien solas o en combinación con una o más de las otras:

50 una composición que comprende un polímero a base de ácido láctico, un solvente que forma una solución de polímero con dicho polímero, y una cantidad de un agente mezclado con la solución de polímero eficaz para formar una composición tixotrópica, dicho agente siendo seleccionado del grupo que consiste esencialmente en alcoholes inferiores y dicha cantidad siendo menos del 15 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente; la composición donde el agente es etanol; la composición en la cual la cantidad de etanol es mayor o igual al 0,01 por ciento en peso e inferior o igual al 15 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente; la composición 55 en la cual la cantidad de etanol es mayor o igual al 0,1 por ciento en peso e inferior o igual al 5 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente; la composición donde la cantidad de etanol es mayor o igual al 0,5 por ciento en peso e inferior o igual al 5 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente;

60 una composición que comprende polímero de ácido poliláctico, un solvente que forma una solución de polímero con dicho polímero, y una cantidad de un agente mezclado con la solución de polímero eficaz para formar una composición tixotrópica, dicho agente siendo seleccionado del grupo que consiste esencialmente en alcoholes inferiores y dicha cantidad siendo inferior al 15 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente; la composición donde el agente es etanol; la composición donde la cantidad de etanol es mayor o igual al 0,01 por ciento en peso e inferior o igual al 15 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente; la composición donde la cantidad 65 de etanol es mayor o igual al 0,1 por ciento en peso e inferior o igual al 5 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente; la composición donde la cantidad de etanol es mayor o igual al 0,5 por ciento en peso e inferior o igual al 5 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente; la composición donde el peso molecular promedio en peso del polímero de ácido poliláctico está entre aproximadamente 1.000 a aproximadamente 120.000;

## ES 2 329 346 T3

preferiblemente aproximadamente 5.000 a aproximadamente 50.000; y más preferiblemente aproximadamente 8.000 a aproximadamente 30.000.

5 Una composición que comprende un polímero a base de ácido láctico formado como un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico, un solvente que forma una solución de polímero con dicho polímero y una cantidad de un agente  
mezclado con la solución de polímero eficaz para formar una composición tixotrópica, dicho agente siendo seleccionado  
del grupo que consiste esencialmente en alcoholes inferiores y dicha cantidad siendo menor al 15 por ciento en  
peso del peso combinado del solvente y el agente; la composición donde el agente es etanol; la composición donde  
10 la cantidad de etanol es mayor o igual al 0,01 por ciento en peso e inferior o igual al 15 por ciento en peso del peso  
combinado del solvente y el agente; la composición donde la cantidad de etanol es mayor o igual al 0,1 por ciento en  
peso e inferior o igual al 5 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente; la composición donde la  
cantidad de etanol es mayor o igual al 0,5 por ciento en peso e inferior o igual al 5 por ciento en peso del peso  
combinado del solvente y el agente; la composición donde el peso molecular promedio en peso del copolímero está entre  
15 aproximadamente 1.000 a aproximadamente 120.000; preferiblemente aproximadamente 5.000 a aproximadamente  
50.000; y más preferiblemente aproximadamente 8.000 a aproximadamente 30.000.

Las formas de realización descritas anteriormente tienen el propósito de ser ilustrativas en todos los sentidos, en  
lugar de restrictivas, de la presente invención.

20

### Documentos citados en la descripción

Esta lista de documentos citados por el solicitante ha sido recopilada exclusivamente para la información del lector  
y no forma parte del documento de patente europea. La misma ha sido confeccionada con la mayor diligencia; la OEP  
sin embargo no asume responsabilidad alguna por eventuales errores u omisiones.

25

### Documentos de patente citados en la descripción

- 30 • US 5019400 A [0003] • US 4985404 A [0009]
- US 4938763 A [0005] • US 4853218 A [0009]
- US 5278201 A [0005] • US 3923939 A [0009]
- 35 • US 5242910 A [0007] [0053] [0065] • US 6130200 A [0011]
- US 5620700 A [0007] • WO 9827962 A [0012]
- 40 • US 5556905 A [0007] • US 4443340 A [0053]
- US 5656297 A [0009] [0069] • US 5310865 A [0053]
- US 5654010 A [0009] [0069]

45

### Literatura no perteneciente a patentes citada en la descripción

- Lambert, W.J.; Peck, K.D. *Journal of Controlled Release*, 1995, vol. 33, 189-195 [0059]

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende un polímero a base de ácido láctico; un solvente que forma una solución de polímero con dicho polímero; una cantidad de un agente mezclado con la solución de polímero eficaz para formar una composición de gel tixotrópico, el solvente siendo seleccionado del grupo que consiste en alquilo inferior y ésteres de aralquilo de ácido benzoico, dicho agente siendo seleccionado del grupo que consiste en alcoholes que contienen 2-6 átomos de carbono, y dicha cantidad siendo inferior al 15 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente; y una sustancia activa.
- 10 2. Composición según la reivindicación 1 donde el agente es etanol.
3. Composición según la reivindicación 2 donde la cantidad de etanol es mayor o igual al 0,01 por ciento en peso e inferior o igual al 15 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente.
- 15 4. Composición según la reivindicación 2 donde la cantidad de etanol es mayor o igual al 0,1 por ciento en peso e inferior o igual al 5 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente.
- 20 5. Composición según la reivindicación 2 donde la cantidad de etanol es mayor o igual al 0,5 por ciento en peso e inferior o igual al 5 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente.
6. Composición según la reivindicación 1, donde el polímero a base de ácido láctico comprende un polímero de ácido poliláctico.
- 25 7. Composición según la reivindicación 6 donde el agente es etanol.
8. Composición según la reivindicación 7 donde la cantidad de etanol es mayor o igual al 0,01 por ciento en peso e inferior o igual al 15 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente.
- 30 9. Composición según la reivindicación 7 donde la cantidad de etanol es mayor o igual al 0,1 por ciento en peso e inferior o igual al 5 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente.
10. Composición según la reivindicación 7 donde la cantidad de etanol es mayor o igual al 0,5 por ciento en peso e inferior o igual al 5 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente.
- 35 11. Composición según la reivindicación 7 donde el peso molecular promedio en peso se encuentra en el rango de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 120.000.
- 40 12. Composición según la reivindicación 1, donde el polímero a base de ácido láctico es formado como un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico.
13. Composición según la reivindicación 12 donde el agente es etanol.
- 45 14. Composición según la reivindicación 13 donde la cantidad de etanol es mayor o igual al 0,01 por ciento en peso e inferior o igual al 15 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente.
15. Composición según la reivindicación 13 donde la cantidad de etanol es mayor o igual al 0,1 por ciento en peso e inferior o igual al 5 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente.
- 50 16. Composición según la reivindicación 13 donde la cantidad de etanol es mayor o igual al 0,01 por ciento en peso e inferior o igual al 5 por ciento en peso del peso combinado del solvente y el agente.
17. Composición según la reivindicación 13 donde el peso molecular promedio en peso del copolímero está entre el peso molecular en el rango de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 120.000.
- 55 18. Composición según la reivindicación 1 donde el agente beneficioso es seleccionado de un fármaco, proteínas, enzimas, hormonas, polinucleótidos, nucleoproteínas, polisacáridos, glicoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos, esteroides, analgésicos, anestésico local, agentes antibióticos, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunosupresores, agentes antiinflamatorios, agentes antiproliferativos, agentes antimitóticos, agentes angiogénicos, anticoagulantes, agentes fibrinolíticos, factores de crecimiento, anticuerpos, fármacos oculares y metabolitos, análogos, derivados, y fragmentos de los mismos.
- 60 19. Composición según la reivindicación 18 donde el agente beneficioso está presente en una cantidad de 0,1 a 50% en peso de las cantidades combinadas del polímero, el solvente y el agente beneficioso.
- 65 20. Composición según la reivindicación 18 donde el agente beneficioso está en forma de partículas dispersas o disueltas en el gel viscoso.

## ES 2 329 346 T3

21. Composición según la reivindicación 20 donde el agente beneficioso está en forma de partículas donde la partícula además comprende un componente seleccionado del grupo que consiste en un agente estabilizante, agente volumétrico, agente espesante y un agente tampón.

5 22. Composición según la reivindicación 12 donde el agente beneficioso es seleccionado de un fármaco, proteínas, enzimas, hormonas, polinucleótidos, nucleoproteínas, polisacáridos, glicoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos, esteroides, analgésicos, anestésico local, agentes antibióticos, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunosupresores, agentes antiinflamatorios, agentes antiproliferativos, agentes antimetabólicos, agentes angiogénicos, anticoagulantes, agentes fibrinolíticos, factores de crecimiento, anticuerpos, fármacos oculares y metabolitos, análogos, derivados, y  
10 fragmentos de los mismos.

23. Composición según la reivindicación 22 donde el agente beneficioso está presente en una cantidad de 0,1 a 50% en peso de las cantidades combinadas del polímero, el solvente y el agente beneficioso.

15 24. Composición según la reivindicación 22 donde el agente beneficioso está en forma de partículas dispersas o disueltas en el gel viscoso.

25 25. Composición según la reivindicación 24 donde el agente beneficioso está en forma de partículas donde la partícula además comprende un componente seleccionado del grupo que consiste en un agente estabilizante, agente volumétrico, agente espesante y un agente tampón.  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

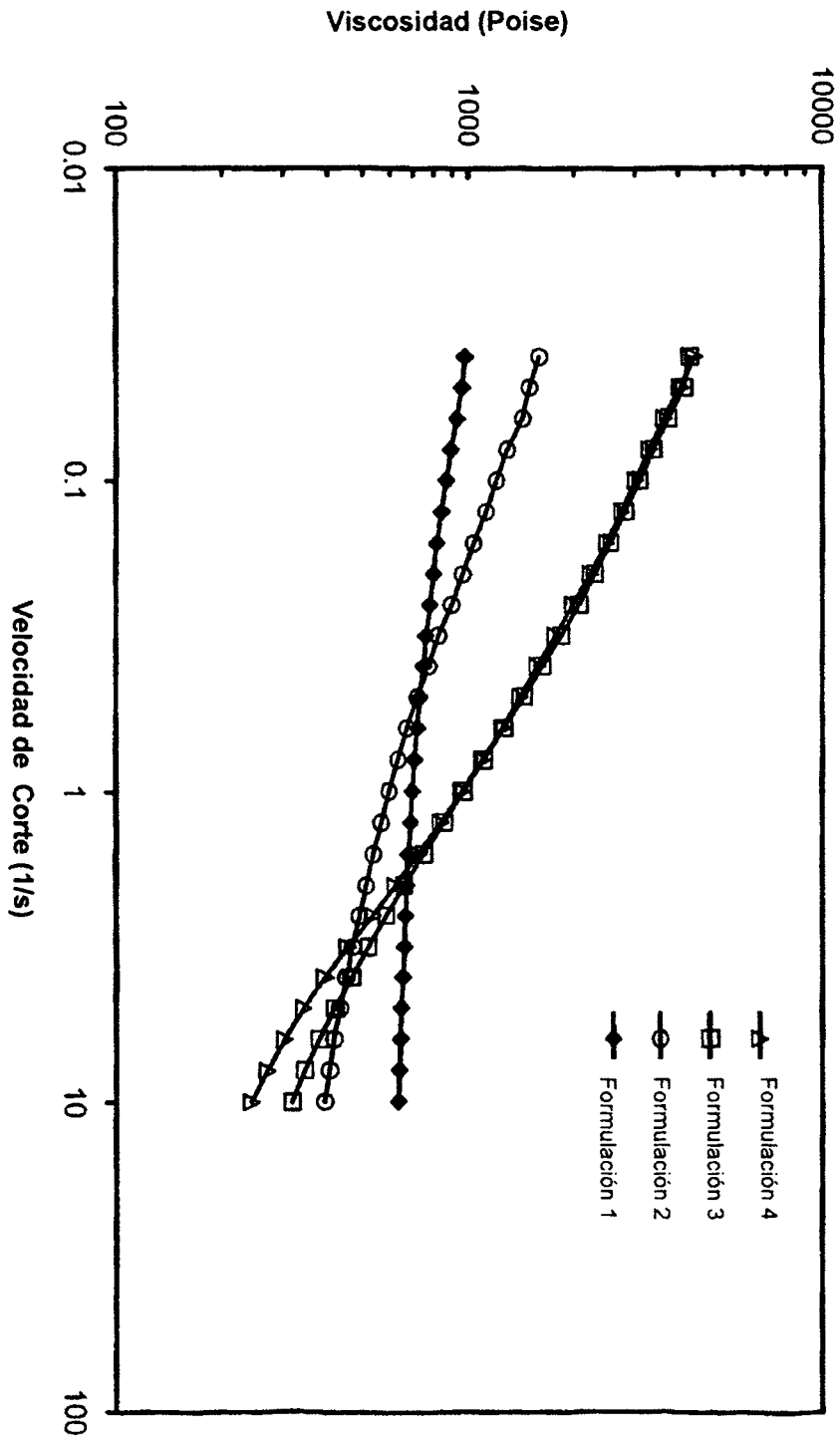


FIG. 1

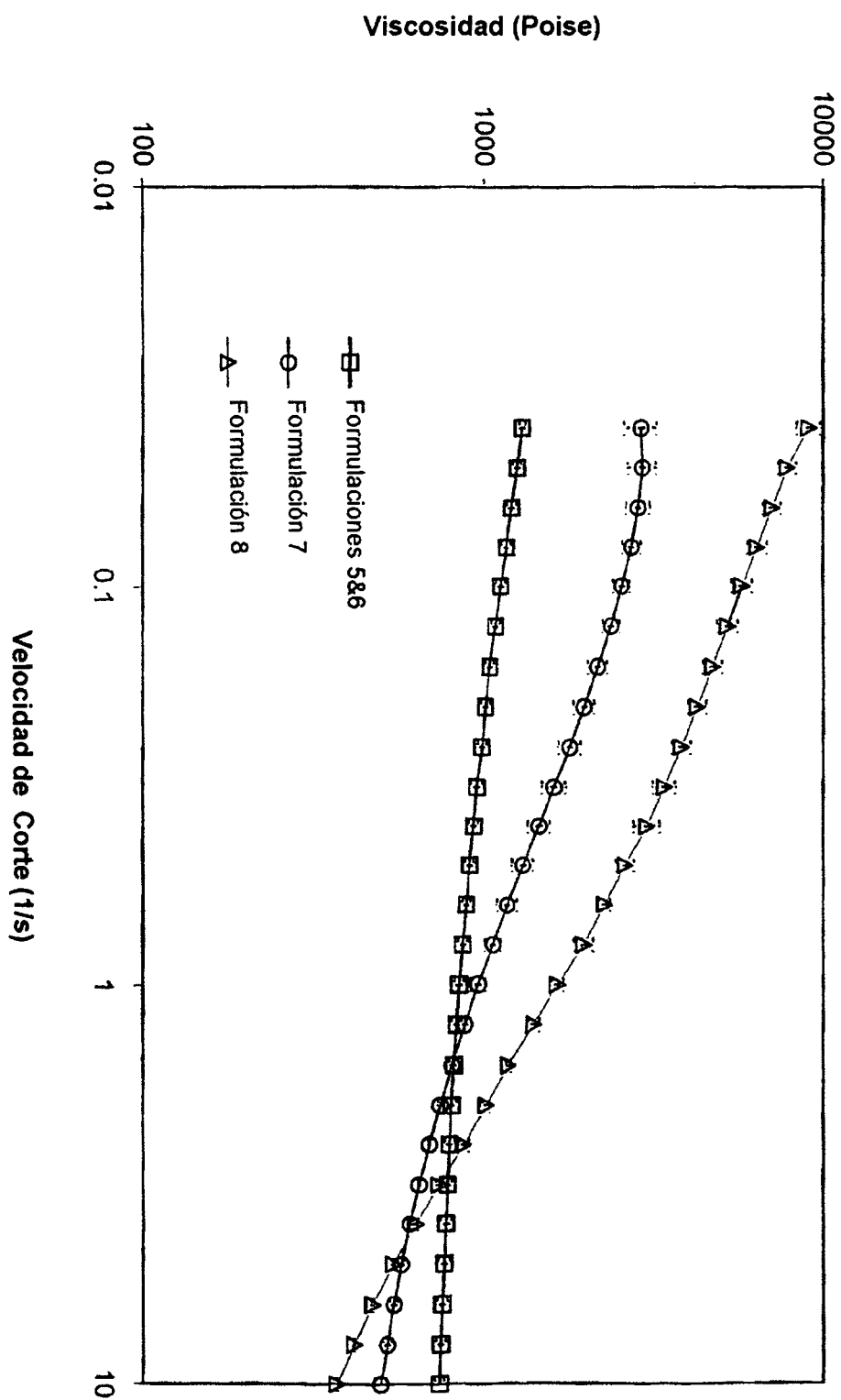


FIG. 2

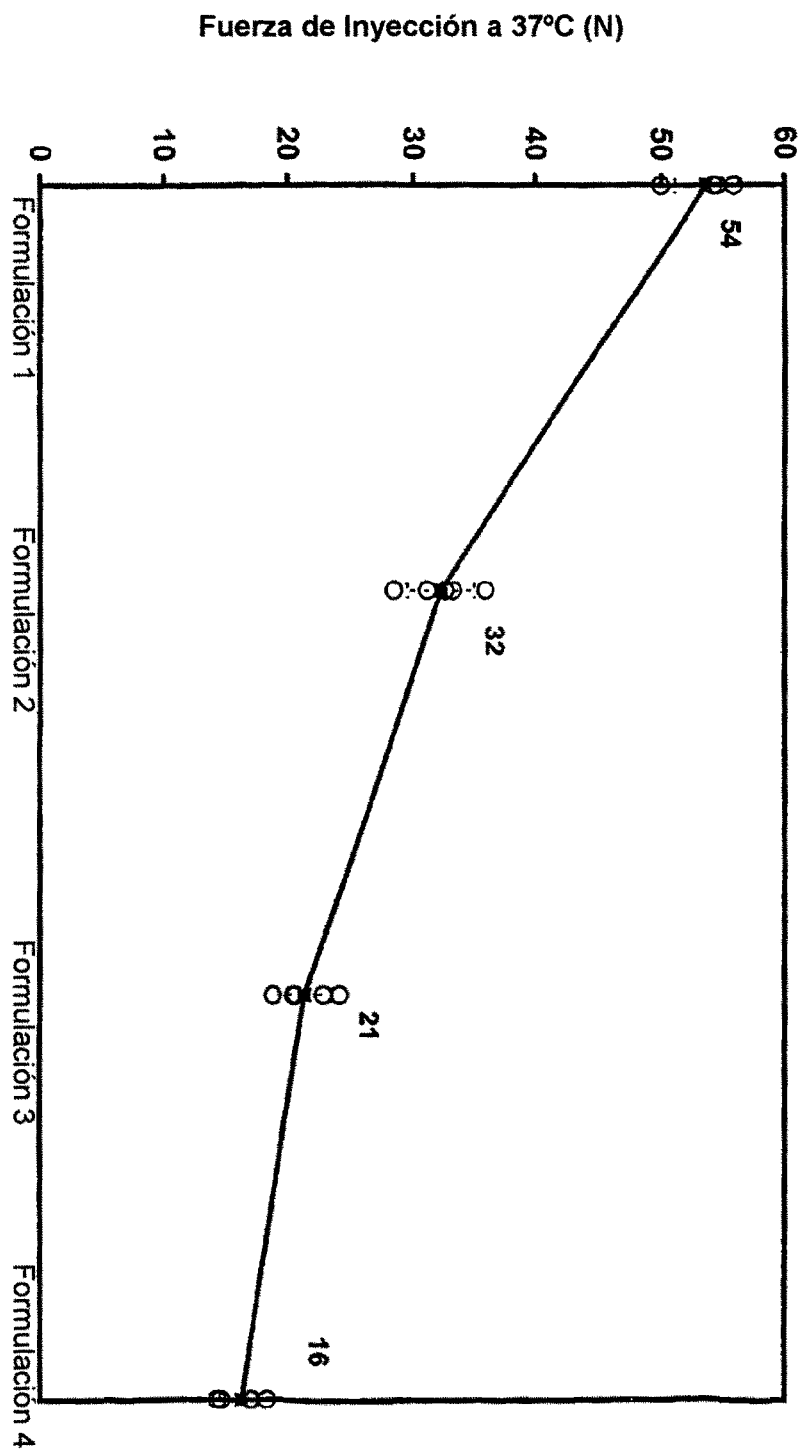


FIG. 3

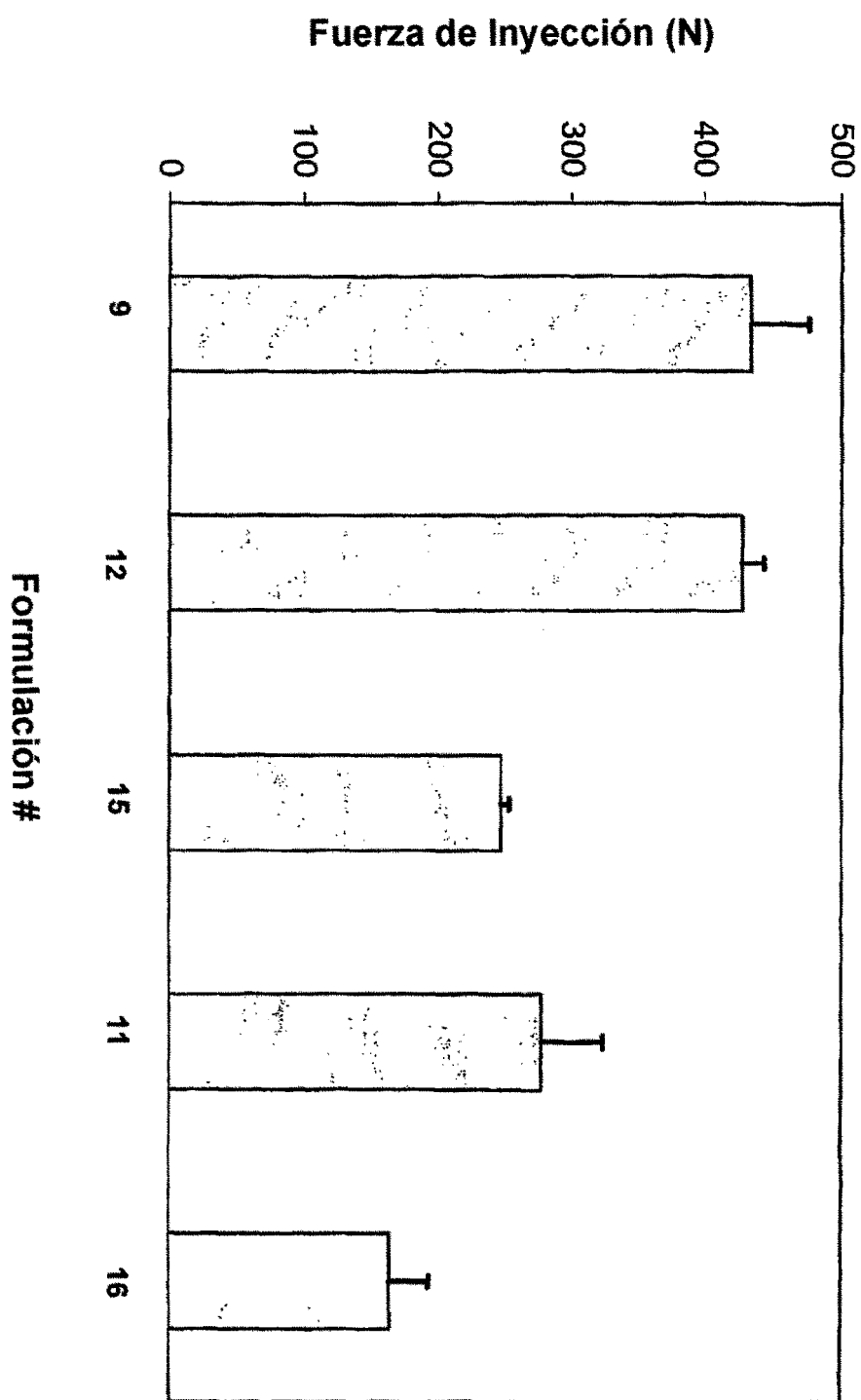
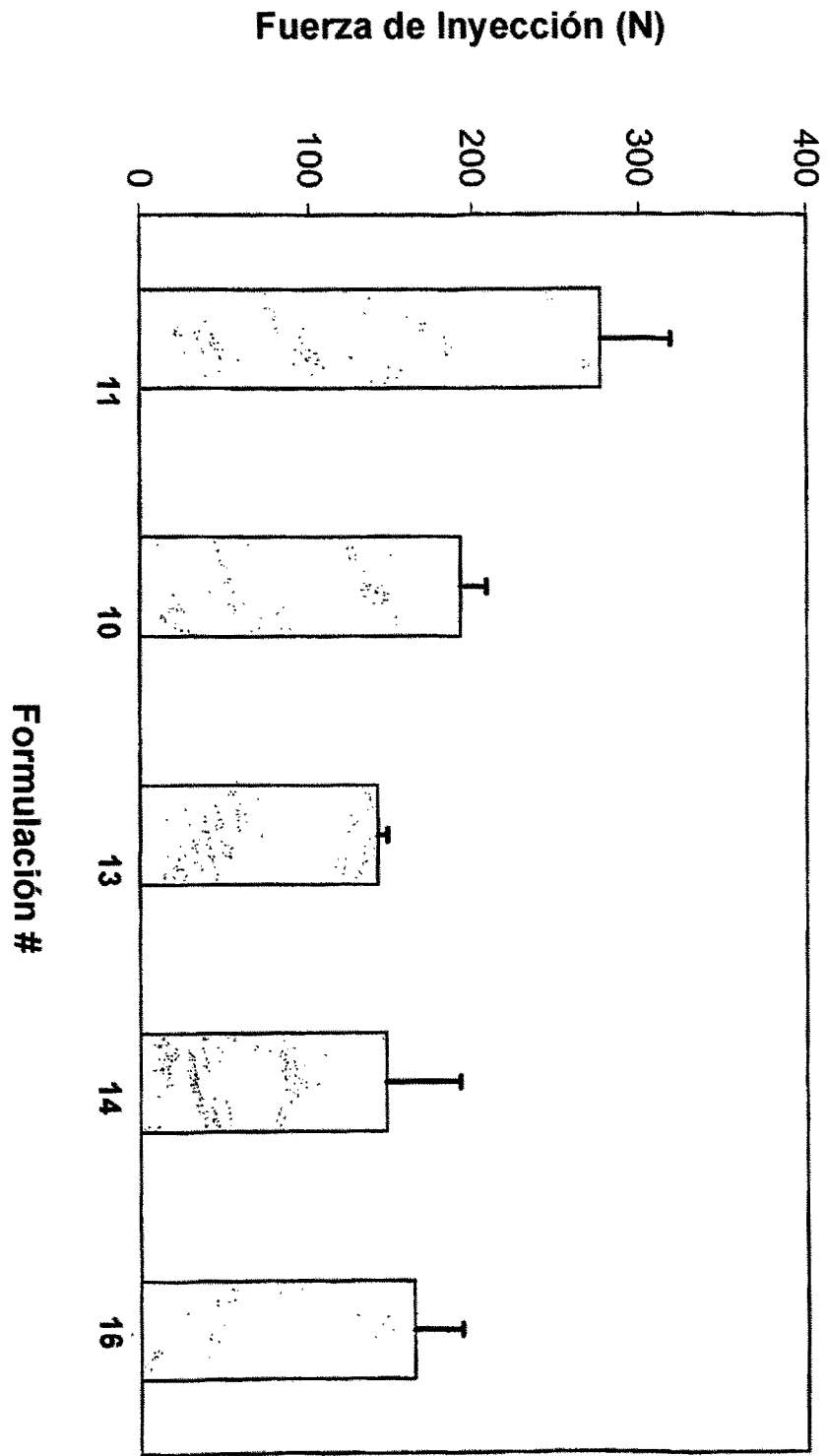


FIG. 4A



**FIG. 4B**

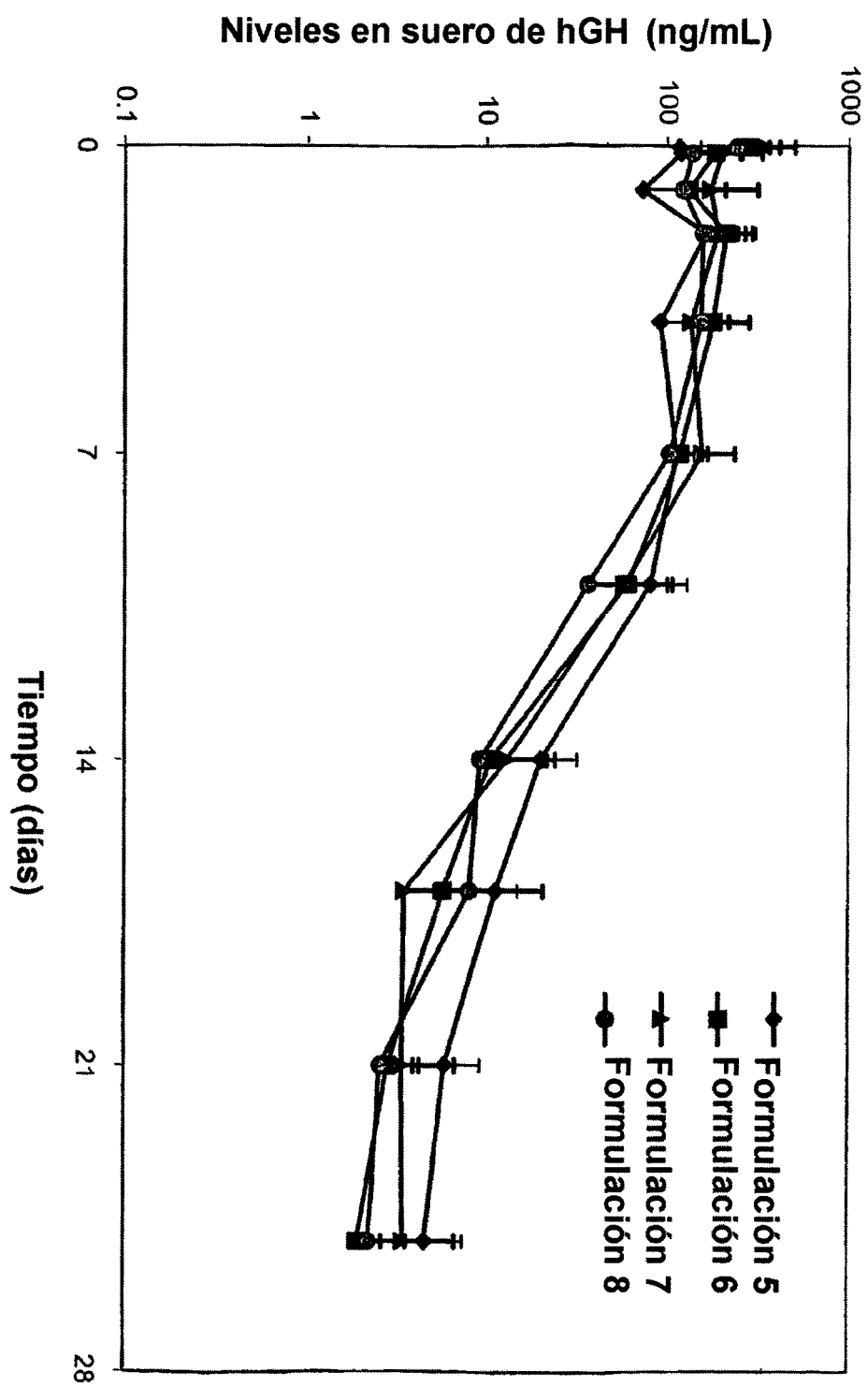


FIG. 5

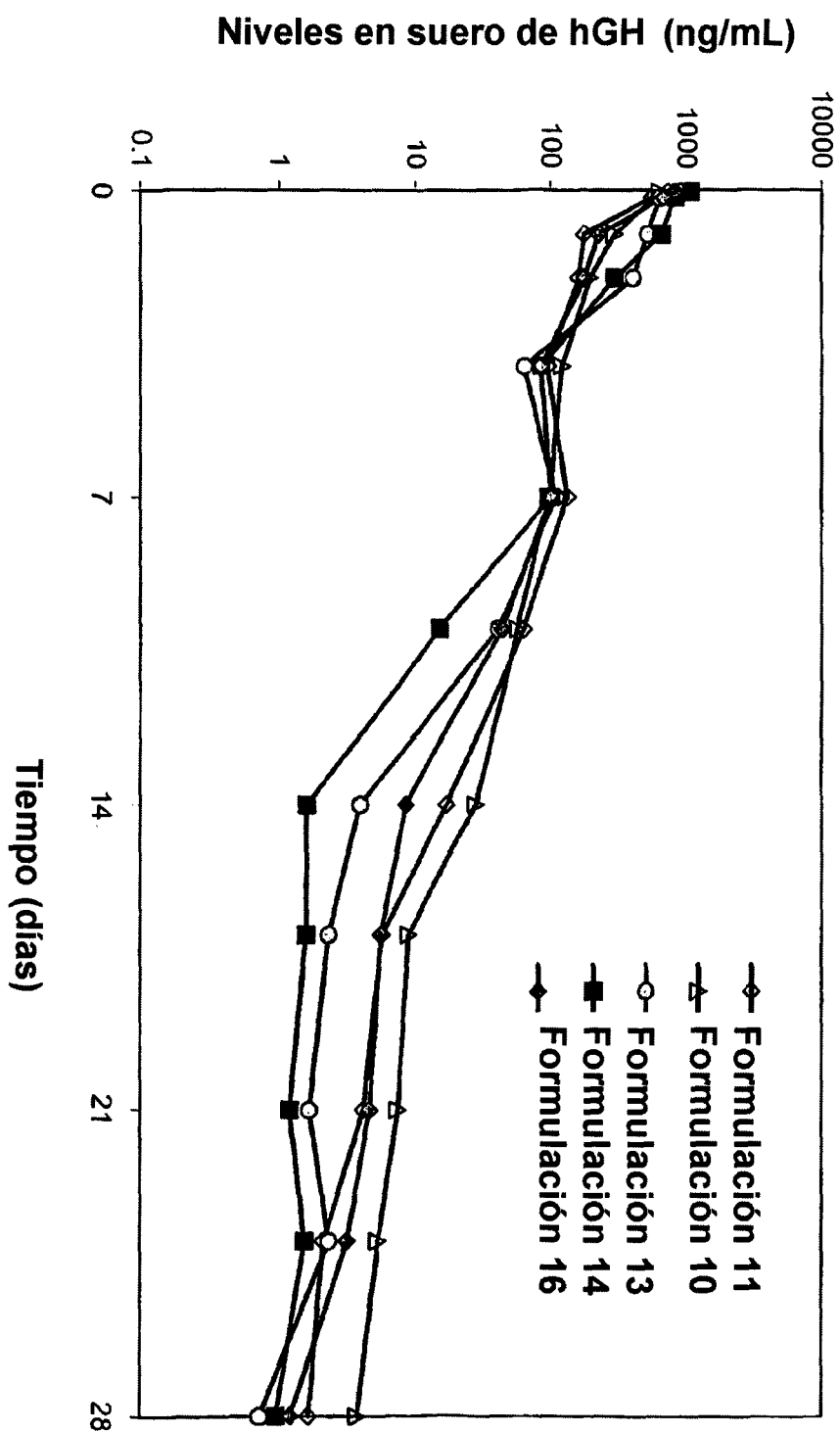


FIG. 6A

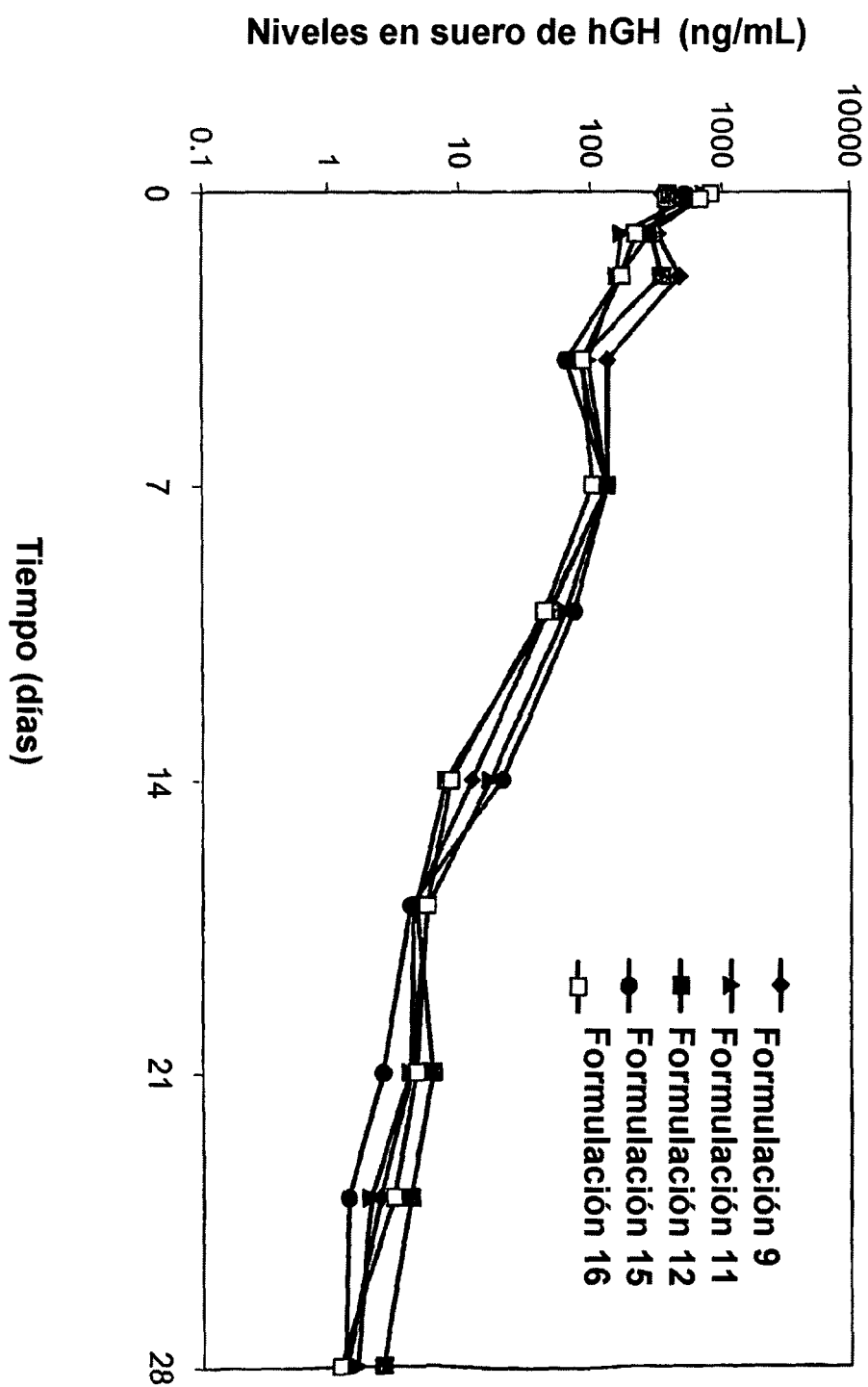


FIG. 6B

Índice de liberación explosiva, % ABC (0-2 días)/ABC (0-25 días)

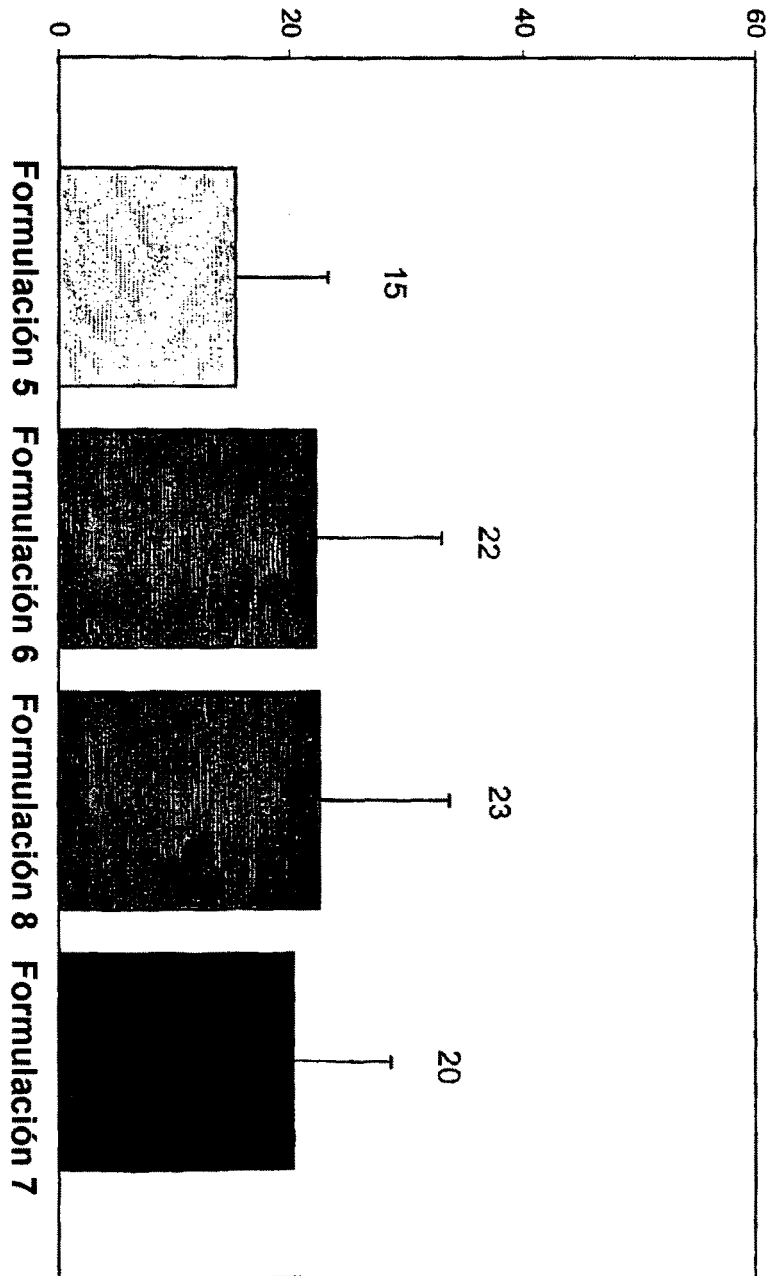


FIG. 7

