

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 950 857**

51 Int. Cl.:

A61K 47/34

(2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.05.2011** **PCT/EP2011/059001**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2011** **WO11151356**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2011** **E 11723441 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2023** **EP 2582395**

54 Título: **Métodos para la preparación de composiciones de depósito inyectables**

30 Prioridad:

31.05.2010 EP 10382153

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

16.10.2023

73 Titular/es:

LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A.
(100.0%)
C/ Julián Camarillo 35
28037 Madrid, ES

72 Inventor/es:

GUTIERRO ADURIZ, IBON y
GÓMEZ OCHOA, MARÍA, TERESA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 950 857 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

Métodos para la preparación de composiciones de depósito inyectables

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a composiciones implantables para dispositivos de liberación prolongada de principios activos que comprenden determinados principios activos. Específicamente, la presente invención se refiere a composiciones para implantes biodegradables de formación *in situ* inyectables.

Antecedentes de la técnica

- 10 Los dispositivos de liberación prolongada normalmente son un procedimiento de administración muy satisfactorio para determinados principios activos, en particular (aunque sin limitación) principios activos para pacientes que necesitan un tratamiento para enfermedades tales como la esquizofrenia. Algunos tratamientos para los trastornos implican normalmente el uso de comprimidos o soluciones orales de administración diaria. Sin embargo, uno de los problemas intrínsecos de estos tratamientos es la falta de adherencia al tratamiento por parte de algunos pacientes esquizofrénicos, más aún cuando éste consiste en una medicación diaria, lo que lleva a que los tratamientos sean irregulares o inconstantes y favorece la aparición de crisis psicóticas. Además, este tipo de terapia da lugar a grandes diferencias en los niveles plasmáticos (medidos como la diferencia entre $C_{máx}$ y $C_{mín}$) en los pacientes, por lo que suele afectar al estado de ánimo del paciente. En cambio, los dispositivos de liberación prolongada proporcionan un procedimiento de administración de principios activos que es capaz de proteger a un paciente durante periodos de tiempo prolongados con tan solo una dosis y sin la necesidad de cuidadores que presten atención a una medicación diaria, y en el que es deseable que haya niveles plasmáticos más homogéneos en el paciente.

- 20 Actualmente, una de las maneras más habituales de administrar determinados principios activos es mediante el uso de inyecciones de depósito. Las inyecciones de depósito permiten el control meticuloso del uso del principio activo (al contrario de los principios activos administrados por vía oral) y garantizan el contacto regular entre el equipo de cuidadores y el paciente, de manera que es posible identificar la eficacia del tratamiento y/o los efectos secundarios globales. Además, es fácil identificar los fallos y preparar intervenciones. Sin embargo, los implantes de formación *in situ* descritos actualmente en el estado de la técnica no pueden controlar adecuadamente la liberación de los principios activos desde el implante y no consiguen obtener niveles plasmáticos terapéuticos en un protocolo de administración quincenal con diferencias razonables entre las concentraciones máximas y mínimas.

- 30 Por ejemplo, la formulación de risperidona inyectable de acción prolongada, Risperdal Consta®, es el primer principio activo antipsicótico atípico de depósito en el mercado. Es una formulación intramuscular de micropartículas de PLGA que contiene risperidona y está destinada a suministrar niveles terapéuticos de risperidona mediante administraciones quincenales. Sin embargo, debido a la fase inherente de retardo de la mayoría de los productos a base de micropartículas, es necesario que el paciente complemente las primeras semanas con dosis diarias de risperidona por vía oral después de la primera administración. Aproximadamente tres semanas después de una única inyección intramuscular de Risperdal Consta® y dosis diarias simultáneas de risperidona por vía oral, las microesferas liberan suficiente risperidona en la circulación sistémica para que el paciente pueda interrumpir el aporte complementario con dosis diarias de la terapia por vía oral. Sin embargo, este periodo de aporte complementario por vía oral podría ser un factor de riesgo de incumplimiento terapéutico. Además, la presencia en el cuerpo de dos dosis al mismo tiempo podría suponer un riesgo potencial de eventos adversos, tales como toxicidad y un comportamiento irregular de la formulación.

- 45 En cambio, las composiciones y los dispositivos de la invención pueden generar niveles plasmáticos terapéuticos del principio activo desde el primer día y durante al menos 14 días, impidiendo la necesidad de una terapia por vía oral diaria y complementaria desde el momento de la administración. Estas composiciones también pueden reducir las diferencias entre $C_{máx}$ y $C_{mín}$, como se observan con los comprimidos administrados a diario por vía oral y, posteriormente, pueden reducir las variaciones en el estado de ánimo del paciente. Además, también pueden generar una protección durante un periodo entre administraciones que es al menos tan prolongado como el periodo cubierto por las formulaciones de risperidona de liberación prolongada comercializadas actualmente.

- 50 Las composiciones de la invención están basadas en una matriz de copolímero de poli(DL-lactida-co-glicolida) biodegradable. Estos polímeros se han usado durante muchos años en aplicaciones médicas como las suturas descritas en la patente de los EE. UU. 3.636.956 de Schneider, los clips quirúrgicos y las grapas descritos en la patente de los EE. UU. 4.523.591 de Kaplan y col., y los sistemas de administración de principios activos descritos en la patente de los EE. UU. 3.773.919 de Boswell y col. Sin embargo, la mayoría de las formulaciones existentes que usan estos polímeros biodegradables requieren la fabricación de un dispositivo implantable en forma sólida antes de la administración al cuerpo, el cual se introduce a continuación a través de una incisión o se suspende en un vehículo y a continuación se inyecta. En tales casos, el principio activo se incorpora al

polímero y la mezcla se moldea para darle una determinada forma, tal como un cilindro, un disco o una fibra, para su implantación. Con dichos implantes sólidos, el sistema de administración de principios activos debe introducirse en el cuerpo a través de una incisión. Estas incisiones a menudo son más grandes de lo deseado por el profesional médico y, en ocasiones, conducen a una reticencia de los pacientes a aceptar tal implante o sistema de administración de principios activos.

Los implantes de matriz polimérica biodegradable inyectables a base de ácido láctico, ácido glicólico y/o sus copolímeros para la liberación prolongada ya se han descrito en el estado de la técnica. Por ejemplo, la patente de los EE. UU. 5.620.700 expedida a Berggren describe un material oligomérico o polimérico bioerosionable que contiene un principio activo de aplicación local en una cavidad tisular enferma, tal como una bolsa periodontal. Sin embargo, el material requiere el calentamiento a temperaturas altas para que se vuelva lo suficientemente fluido a fin de permitir la inyección, de modo que el endurecimiento del material tras el enfriamiento a la temperatura corporal conforme el implante.

La patente de los EE. UU. 6.673.767 expedida a Brodbeck describe procedimientos para obtener implantes biodegradables de formación *in situ* usando polímeros biocompatibles y disolventes poco miscibles en agua biocompatibles. Según este documento, mediante el uso de disolventes poco solubles en agua se puede obtener una solución polimérica viscosa que contiene el principio activo que, tras la inyección, libera el principio activo de manera controlada. En este documento, se usan disolventes poco solubles en agua (miscibilidad en agua inferior al 7 %) como un procedimiento para reducir la liberación del principio activo en medios acuosos, lo que permite liberaciones iniciales de principio activo del 10 % o inferiores durante las primeras 24 horas. Sin embargo, en nuestra experiencia, el uso de disolventes inmiscibles en agua y/o poco miscibles en agua no puede controlar satisfactoriamente la liberación inicial *in vivo* de risperidona durante las primeras 24 horas. Por ejemplo, el uso de alcohol bencílico, un disolvente incluido específicamente en la patente de los EE. UU. 6.673.767, proporciona niveles plasmáticos de risperidona muy altos en los primeros 3 días y, a continuación, estos niveles disminuyen alcanzando valores muy bajos en 7 días, mientras que el uso de N-metilpirrolidona, un disolvente con una solubilidad en agua mucho más alta, proporciona niveles plasmáticos de risperidona iniciales mucho menores y, por lo tanto, un control mejor de la liberación del principio activo durante los primeros 5 días después de la inyección. Este efecto sobre la liberación de risperidona es completamente inesperado a partir de la patente de los EE. UU. 6.673.767.

La patente de los EE. UU. 6.331.311, de nuevo expedida a Brodbeck, también describe composiciones de depósito inyectables que comprenden un polímero biocompatible tal como PLGA, un disolvente tal como N-metil-2-pirrolidona y un agente beneficioso tal como un principio activo, y comprenden además un agente emulsionante tal como polioles. Sin embargo, las composiciones descritas no se comportan satisfactoriamente cuando el agente beneficioso es risperidona porque el uso de una composición bifásica con agentes emulsionantes acelera la hidratación del implante y aumenta el área de la superficie de liberación efectiva, lo que altera el control sobre la liberación inmediata inicial y origina una disminución rápida en la liberación de principio activo de los primeros días a los siguientes.

La patente de los EE. UU. 4.938.763, expedida a Dunn y col., describe un procedimiento para un implante de formación *in situ* inyectable. Un polímero o copolímero biodegradable disuelto en un disolvente miscible en agua con un agente biológicamente activo se disuelve o dispersa en la solución polimérica. Una vez expuesta la solución polimérica a los líquidos corporales, el disolvente difunde y el polímero solidifica atrapando el principio activo dentro de la matriz polimérica. Si bien la patente 4,938,763 describe el uso de disolventes miscibles en agua para obtener implantes poliméricos de formación *in situ*, este documento describe varios polímeros y disolventes, e incluso proporciones entre los diferentes ingredientes, que no producen un implante satisfactorio con las características de liberación apropiadas, particularmente cuando el implante contiene risperidona como principio activo.

Otra manera de impedir la cirugía para administrar estos principios activos es la inyección de partículas poliméricas de tamaño pequeño, microesferas o micropartículas que contienen el principio activo correspondiente. Por ejemplo, las patentes US 4,389,330 y US 4,530,840 describen un procedimiento para la preparación de micropartículas biodegradables. Las patentes US 5,688,801 y US 6,803,055 se refieren a la microencapsulación de 1,2-benzazoles en partículas poliméricas para conseguir una liberación de principio activo a lo largo de periodos de tiempo prolongados en el tratamiento de trastornos mentales. Estas micropartículas requieren la resuspensión en disolventes acuosos antes de la inyección. En cambio, las composiciones de la invención se inyectan como formulaciones líquidas o semisólidas que precipitan por difusión del disolvente después de la inyección y forman un único implante sólido (no en forma de múltiples partículas).

En base a estas patentes anteriores, la patente de los EE. UU. 5.770.231 describe un procedimiento para producir micropartículas biodegradables de risperidona y 9-hidroxi-risperidona para liberación prolongada resolviendo el principio activo en una fase orgánica. Sin embargo, el uso de disolventes orgánicos capaces de disolver la risperidona en gran medida o por completo da lugar a niveles plasmáticos iniciales de risperidona muy altos debido a la difusión del principio activo junto con la difusión del disolvente.

La patente de los EE. UU. 7.118.763 describe dos procedimientos para fabricar formulaciones multifásicas de micropartículas de liberación prolongada a base de la combinación de diferentes tamaños de las partículas o micropartículas que presentan diferentes perfiles de liberación. La combinación de dos perfiles de liberación diferentes permite la liberación del principio activo durante periodos superiores a dos semanas. Sin embargo, en la práctica, esta combinación requiere una mezcla de partículas de al menos dos lotes diferentes, lo que implica la multiplicación de las especificaciones del producto final y aumenta la variabilidad entre lotes. En cambio, las composiciones de la presente invención proporcionan un procedimiento más sencillo para la producción de un implante o un dispositivo implantable de una única unidad que permite niveles plasmáticos constantes y efectivos durante un periodo que comprende desde el primer día hasta al menos 14 días, lo que impide la liberación inmediata inicial irregular del principio activo.

Además, aunque las formulaciones de micropartículas se pueden administrar mediante inyección, no siempre pueden satisfacer la demanda de un implante biodegradable porque, en ocasiones, presentan dificultades en la producción a gran escala. Asimismo, en caso de cualquier complicación médica después de la inyección, son más problemáticas de retirar del cuerpo que las composiciones implantables tales como las de la invención.

También hay varios documentos de la técnica anterior que describen dispositivos de administración de liberación prolongada que comprenden un principio activo, PLGA como polímero y un disolvente miscible en agua tal como n-metilpirrolidona (NMP) o dimetilsulfóxido (DMSO). Sin embargo, en la práctica, los experimentos descritos en prácticamente todos los casos usan NMP como disolvente (solicitudes de patente WO 2004081196, WO 2001035929, WO 2008153611) o necesitan diferentes aditivos para controlar la liberación inmediata inicial (solicitudes de patente WO 2000024374, WO 2002038185, WO 2008100576), mientras que las composiciones de la invención presentan perfiles de liberación satisfactorios que usan DMSO como disolvente y no necesitan ningún aditivo adicional para controlar la liberación inmediata inicial de la composición. La solicitud de patente WO99/36071 describe matrices poliméricas biodegradables para la liberación prolongada de anestésicos, donde se incorporan anestésicos a base de fentanilo en los polímeros biodegradables.

En resumen, sigue existiendo una necesidad de composiciones y dispositivos para sistemas de administración de liberación prolongada que proporcionen una liberación prolongada y constante del principio activo desde el primer día, que impidan liberaciones inmediatas iniciales irregulares y que presenten el perfil de liberación prolongada durante periodos de tiempo prolongados.

Resumen de la invención

Por lo tanto, las composiciones ya descritas en el estado de la técnica no cubren las necesidades existentes en periodos de tratamiento largos, tales como las composiciones, los kits y los dispositivos para tratamientos crónicos.

La solución se basa en el hecho de que los presentes inventores han identificado que la liberación inmediata inicial del principio activo se puede controlar satisfactoriamente en una formulación que libera el principio activo durante al menos 14 días controlando al menos uno de los tres factores siguientes en cualquier combinación de los mismos:

- la viscosidad de la solución polimérica: a lo largo de la presente memoria descriptiva, por "solución polimérica" se entiende la combinación del polímero y el disolvente en el que está disuelto. Si no se especifica de otro modo, los valores de viscosidad de las soluciones poliméricas se proporcionan en unidades de Pa.s, medidos a 25 °C;
- la viscosidad intrínseca o inherente (η_{inh}) del polímero; a lo largo de la presente memoria descriptiva, la "viscosidad intrínseca" se define como el cociente entre el logaritmo natural de la viscosidad relativa, η_r , y la concentración de masa del polímero, c , es decir:

$$\eta_{inh} = (\ln \eta_r)/c$$

la viscosidad relativa (η_r) siendo el cociente entre la viscosidad de la solución y la viscosidad del disolvente η_d , es decir:

$$\eta_r = \eta/\eta_d$$

Si no se especifica de otro modo, los valores de viscosidad intrínseca se deben entender a lo largo de la presente memoria descriptiva como medidos a 25 °C en cloroformo a una concentración del 0,1 %. El valor de viscosidad intrínseca se considera en la presente memoria descriptiva, como se acepta habitualmente en la técnica, como un indicador indirecto del peso molecular del polímero. De esta manera, una reducción en la viscosidad intrínseca de un polímero, medida a una concentración dada en un disolvente determinado, es una indicación de una reducción en el peso molecular del polímero

(IUPAC. Basic definitions of terms relating to polymers 1974. Pure Appl. Chem. 40, 477-491 (1974));
y

- la solubilidad en agua del principio activo que se va a incluir en la composición.

5 Al controlar adecuadamente determinadas combinaciones de estos factores, se puede controlar con precisión la liberación desde el implante durante al menos los primeros 14 días, lo que permite perfiles de liberación satisfactorios desde el primer día hasta al menos 14 días, y que perduran en la mayoría de los casos más de 21 días y hasta 6 meses después de una única administración.

10 En las combinaciones implantables de la invención, se proporcionan composiciones y kits en los que un polímero o copolímero sólido se disuelve en un disolvente, que no es tóxico y es miscible en agua, para formar una solución líquida, a la que se incorpora el principio activo. Cuando estas composiciones se exponen a los líquidos corporales o al agua, el disolvente difunde lejos de la mezcla de polímero-principio activo y el agua difunde a la mezcla en la que coagula el polímero, atrapando o encapsulando de ese modo el principio activo dentro de la matriz polimérica a medida que el implante solidifica. La liberación del principio activo sigue a
15 continuación las reglas generales de difusión o disolución de un principio activo en una matriz polimérica y también se libera por la erosión/degradación del polímero.

Por lo tanto, las composiciones inyectables de la invención pueden formar una suspensión/disolución/dispersión en una solución polimérica biodegradable y biocompatible que se puede administrar por vía parenteral, por ejemplo, mediante una jeringa y una aguja, y que solidifica dentro del cuerpo por difusión del disolvente, formando de ese modo el implante.

20 Las composiciones de la invención comprenden al menos un polímero, un disolvente y un principio activo que tiene determinados intervalos y proporciones seleccionados de entre al menos uno de los parámetros siguientes en cualquier combinación:

- la solubilidad en agua del principio activo;
- la viscosidad intrínseca del polímero; y/o
- 25 ▪ la viscosidad de la solución polimérica.

Algunos de los puntos clave de que las formulaciones de la invención presenten mejoras con respecto al estado de la técnica son:

- la estabilidad, usando un producto sólido para la reconstitución antes de la inyección;
- el perfil farmacocinético:
- 30 ▪ comienzo de la acción: las composiciones de la invención presentan niveles plasmáticos terapéuticos desde el primer día, lo que impide las 2-3 semanas de retardo que presentan algunos de los productos de liberación prolongada comercializados actualmente.
- duración: las composiciones de la invención pueden permitir un aumento en el intervalo entre administraciones en comparación con los productos de liberación prolongada comercializados
35 actualmente.
- los niveles: las composiciones de la invención inducen mejores niveles plasmáticos mantenidos y con diferencias inferiores entre $C_{máx}$ y $C_{mín}$ que los productos de liberación prolongada comercializados actualmente.

40 Por consiguiente, un primer aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición de depósito inyectable, que comprende las etapas de:

- a) mezclar un polímero biocompatible, que es un copolímero a base de ácido láctico más ácido glicólico que tiene una proporción de monómero de ácido láctico a glicólico en el intervalo de 48:52 a 100:0, y una viscosidad inherente en el intervalo de 0,25-0,48 dl/g, con un principio activo que tiene
45 una solubilidad en agua inferior a 2 mg/ml que se selecciona de entre el grupo que consiste en fentanilo y risperidona; y a continuación
- b) mezclar la mezcla obtenida en la etapa a) con un disolvente miscible en agua que tiene un momento dipolar de aproximadamente 3,7-4,5 D y una constante dieléctrica de entre 30 y 50,

donde la viscosidad de la solución polimérica que comprende el polímero y el disolvente, medida a 25 °C, se ajusta al intervalo de entre 0,50 y 3,0 Pa.s.

Descripción de la invención

Las composiciones de la invención comprenden al menos un polímero o matriz polimérica, un disolvente y un principio activo.

El **polímero** o matriz polimérica es preferiblemente una matriz polimérica biocompatible y biodegradable. Con el fin de no causar ninguna lesión grave al cuerpo después de la administración, los polímeros preferidos son biocompatibles, no son tóxicos para el cuerpo humano, no son cancerígenos y no inducen una inflamación tisular significativa. Los polímeros son preferiblemente biodegradables con el fin de permitir la degradación natural por los procesos corporales, de modo que sean fácilmente desechables y no se acumulen en el cuerpo. En la puesta en práctica de esta invención, las matrices poliméricas se seleccionan de entre copolímeros de polilactida y poli(ácido glicólico) mezclados en una proporción de 48:52 a 100:0, con una viscosidad inherente o intrínseca entre 0,25-0,48 dl/g, medida en cloroformo a 25 °C y concentración del 0,1 %. La concentración del componente polimérico en las composiciones de la invención está comprendida preferiblemente en el intervalo del 20 al 50 % (expresado como el porcentaje de peso del polímero con respecto al componente de solución polimérica total) y más preferiblemente entre el 30 y el 40 %.

Los **disolventes** preferidos no son tóxicos, son biocompatibles y apropiados para su inyección parenteral. Los disolventes propensos a causar toxicidad no se deben utilizar para la inyección de ningún material en un organismo vivo. Más preferiblemente, los disolventes seleccionados son biocompatibles con el fin de no causar ninguna irritación grave a los tejidos ni necrosis en el punto de inyección. Por lo tanto, el disolvente se clasifica preferiblemente como de clase III, según las directrices de la Conferencia Internacional sobre Armonización. Para la formación del implante *in situ*, el disolvente debería difundirse preferiblemente con rapidez desde la solución polimérica hacia los tejidos circundantes cuando es expuesto a los líquidos fisiológicos. La difusión del disolvente también debe conducir a la formación de un precipitado de polímero que retiene el principio activo. Hasta ahora, se ha conseguido controlar de manera efectiva la liberación del principio activo durante al menos 14 días en determinados casos. Por consiguiente, el disolvente es preferiblemente miscible en agua y, más preferiblemente, presenta determinadas características de polaridad. El término polaridad se considera como una función de tres parámetros: la miscibilidad en agua, el momento dipolar y la constante dieléctrica. El disolvente es preferiblemente un disolvente aprótico polar con una solubilidad alta en agua, que tiene un momento dipolar en el intervalo de 3,7-4,5 D a 25 °C, y una constante dieléctrica en el intervalo de 30-50 a 25 °C. Los disolventes más preferidos son DMSO, NMP y PEG.

El **principio activo** se selecciona de entre un principio activo poco soluble en agua, con una solubilidad en agua inferior a 2 mg/ml a 20 °C, y es risperidona o fentanilo. La solubilidad del principio activo en DMSO no es un parámetro crítico, ya que la composición descrita puede controlar efectivamente la difusión de principio activo cuando el principio activo se disuelve o suspende en forma sólida en la composición líquida lista para inyectar. Entre los agentes biológicamente activos se incluyen sustancias capaces de producir un efecto biológico local o sistémicamente, por ejemplo, antipsicóticos, hormonas, vacunas, agentes antiinflamatorios, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes antivíricos, analgésicos, agentes antiparasitarios, sustancias capaces de regular la supervivencia celular o tisular, la ganancia de función, agentes antineoplásicos, antagonistas de narcóticos y precursores o propi principios activos. El principio activo se selecciona de entre el grupo que consiste en risperidona o fentanilo.

Uno de los factores principales que controlan la liberación inicial de la composición de la invención es la viscosidad de la solución polimérica. La "solución polimérica", que se define como la combinación de la matriz polimérica y el disolvente en el que está disuelta, tiene una viscosidad preferida en el intervalo de 0,20-7,0 Pa.s, más preferiblemente entre 0,7-3,3 Pa.s, y lo más preferiblemente entre 0,7-2,0 Pa.s.

Opcionalmente, se puede incluir en la matriz polimérica un agente alcalino con una solubilidad baja en agua, tal como inferior a 0,02 mg/ml. Los agentes alcalinizantes preferidos son hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos tales como el hidróxido de magnesio. Preferiblemente, el agente alcalino es $Mg(OH)_2$ en una proporción molar entre 2/3 y 2/5, expresada como la proporción molar de principio activo a $Mg(OH)_2$. Más preferiblemente, el tamaño de las partículas del hidróxido de magnesio es inferior a 10 micrómetros.

En otra realización preferida, la composición de depósito inyectable es estéril como producto acabado. Más preferiblemente, el polímero biocompatible se esteriliza, antes de su procedimiento aséptico de llenado, usando irradiación en el intervalo de 5-25 kGy. En otra realización, el polímero biocompatible se esteriliza, previamente disuelto en un disolvente, mediante un procedimiento de filtración en un filtro con un tamaño de los poros de 0,22 μm . Alternativamente, el principio activo y/o el polímero biocompatible de la composición se puede(n) someter a procedimientos de esterilización terminal, preferiblemente mediante irradiación en el intervalo de 5-25 kGy.

También se describe un kit que comprende un primer envase, preferiblemente una jeringa, que contiene un polímero liofilizado, tal como PLGA, y al menos un principio activo (que contiene opcionalmente además un agente modificador del pH poco soluble en agua, por ejemplo, $Mg(OH)_2$) en las cantidades apropiadas y un

segundo envase, como jeringas, viales, dispositivos o cartuchos, que son todos ellos desechables o no, que contiene el disolvente miscible en agua. Según se requiera, los contenidos de ambos envases se combinan, por ejemplo, mediante un conector o usando jeringas macho-hembra, viales o cartuchos, todos ellos desechables o no, y se mezclan entre sí de modo que las composiciones según la invención se reconstituyan, por ejemplo, moviendo hacia adelante y hacia atrás los émbolos de las jeringas. En una realización preferida, los envases son conectables mediante un dispositivo conector. Las realizaciones preferidas ilustrativas se muestran en la Figura 53 (jeringas conectadas mediante un dispositivo conector) y en la Figura 54 (jeringas conectadas mediante un hilo directo).

Breve descripción de las figuras

Figura 1. Perfil de liberación de rivastigmina y bemiparina desde los implantes obtenidos en el Ejemplo comparativo 1. Los resultados se expresan como % de principio activo liberado desde los implantes en función del tiempo.

Figura 2. Perfil de los niveles plasmáticos de rivastigmina en conejos de Nueva Zelanda inducidos por los implantes obtenidos en el Ejemplo comparativo 1. Los resultados se expresan como las concentraciones de rivastigmina en función del tiempo.

Figura 3. Perfil de liberación de fentanilo y olanzapina desde los implantes obtenidos en el Ejemplo 1. Los resultados se expresan como % de principio activo liberado desde los implantes en función del tiempo.

Figura 4. Perfil de liberación de risperidona y letrozol desde los implantes obtenidos en el Ejemplo 1. Los resultados se expresan como % de principio activo liberado desde los implantes en función del tiempo.

Figura 5. Perfil de los niveles plasmáticos de risperidona en conejos de Nueva Zelanda inducidos por el implante obtenido en el Ejemplo 1. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona y su metabolito activo 9-hidróxido-risperidona en función del tiempo.

Figura 6. Perfil de los niveles plasmáticos de letrozol en conejos de Nueva Zelanda inducidos por el implante obtenido en el Ejemplo 1. Los resultados se expresan como las concentraciones de letrozol en función del tiempo.

Figura 7. Perfil de los niveles plasmáticos de fentanilo en conejos de Nueva Zelanda inducidos por el implante obtenido en el Ejemplo 2. Los resultados se expresan como las concentraciones de fentanilo en función del tiempo.

Figura 8. Perfil de los niveles plasmáticos de olanzapina en conejos de Nueva Zelanda inducidos por el implante obtenido en el Ejemplo 2. Los resultados se expresan como las concentraciones de olanzapina en función del tiempo.

Figura 9. Perfil de liberación de fentanilo desde los implantes obtenidos en el Ejemplo 3. Los resultados se expresan como % de fentanilo liberado desde los implantes en función del tiempo.

Figura 10. Perfil de los niveles plasmáticos de fentanilo en conejos de Nueva Zelanda inducidos por los implantes obtenidos en el Ejemplo 3. Los resultados se expresan como las concentraciones de fentanilo en función del tiempo.

Figura 11. Perfil de los niveles plasmáticos de fentanilo en conejos de Nueva Zelanda inducidos por los implantes obtenidos en el Ejemplo 3. Los resultados se expresan como las concentraciones de fentanilo en función del tiempo.

Figura 12. Perfil de liberación de olanzapina desde los implantes obtenidos en el Ejemplo 4. Los resultados se expresan como % de olanzapina liberada desde los implantes en función del tiempo.

Figura 13. Perfil de liberación de olanzapina desde los implantes obtenidos en el Ejemplo 4. Los resultados se expresan como % de olanzapina liberada desde los implantes en función del tiempo.

Figura 14. Perfil de los niveles plasmáticos de olanzapina en conejos de Nueva Zelanda inducidos por los implantes obtenidos en el Ejemplo 4. Los resultados se expresan como las concentraciones de olanzapina en función del tiempo.

Figura 15. Perfil de liberación de risperidona desde los implantes obtenidos en el Ejemplo 5. Los resultados se expresan como % de risperidona liberada desde los implantes en función del tiempo.

Figura 16. Perfil de los niveles plasmáticos de risperidona en conejos de Nueva Zelanda inducidos por los implantes obtenidos en el Ejemplo 5. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona y su metabolito activo 9-hidróxido-risperidona en función del tiempo.

Figura 17. Perfil de los niveles plasmáticos de risperidona en conejos de Nueva Zelanda inducidos por los implantes obtenidos en el Ejemplo 5. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona y su metabolito activo 9-hidróxido-risperidona en función del tiempo.

5 **Figura 18.** Perfil de liberación de letrozol desde los implantes obtenidos en el Ejemplo 6. Los resultados se expresan como % de letrozol liberado desde los implantes en función del tiempo.

Figura 19. Perfil de los niveles plasmáticos de letrozol en conejos de Nueva Zelanda inducidos por los implantes obtenidos en el Ejemplo 6. Los resultados se expresan como las concentraciones de letrozol en función del tiempo.

10 **Figura 20.** Perfil de los niveles plasmáticos de letrozol en conejos de Nueva Zelanda inducidos por el implante obtenido en el Ejemplo 6. Los resultados se expresan como las concentraciones de letrozol en función del tiempo.

Figura 21. Perfil de liberación de fentanilo desde los implantes obtenidos en el Ejemplo 7. Los resultados se expresan como % de fentanilo liberado desde los implantes en función del tiempo.

15 **Figura 22.** Perfil de los niveles plasmáticos de fentanilo en conejos de Nueva Zelanda inducidos por los implantes obtenidos en el Ejemplo 7. Los resultados se expresan como las concentraciones de fentanilo en función del tiempo.

Figura 23. Perfil de liberación de olanzapina desde los implantes obtenidos en el Ejemplo 8. Los resultados se expresan como % de olanzapina liberada desde los implantes en función del tiempo.

20 **Figura 24.** Perfil de liberación de risperidona desde los implantes obtenidos en el Ejemplo 9. Los resultados se expresan como % de risperidona liberada desde los implantes en función del tiempo.

Figura 25. Perfil de los niveles plasmáticos de risperidona en conejos de Nueva Zelanda inducidos por los implantes obtenidos en el Ejemplo 9. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona y su metabolito activo 9-hidróxido-risperidona en función del tiempo.

25 **Figura 26.** Perfil de los niveles plasmáticos de risperidona en conejos de Nueva Zelanda inducidos por los implantes obtenidos en el Ejemplo 9. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona y su metabolito activo 9-hidróxido-risperidona en función del tiempo.

Figura 27. Perfil de liberación de letrozol desde los implantes obtenidos en el Ejemplo 10. Los resultados se expresan como % de letrozol liberado desde los implantes en función del tiempo.

30 **Figura 28.** Perfil de liberación de letrozol desde los implantes obtenidos en el Ejemplo 10. Los resultados se expresan como % de letrozol liberado desde los implantes en función del tiempo.

Figura 29. Perfil de los niveles plasmáticos de letrozol en conejos de Nueva Zelanda inducidos por los implantes obtenidos en el Ejemplo 10. Los resultados se expresan como las concentraciones de letrozol en función del tiempo.

35 **Figura 30.** Perfil de los niveles plasmáticos de letrozol en conejos de Nueva Zelanda inducidos por el implante obtenido en el Ejemplo 10. Los resultados se expresan como las concentraciones de letrozol en función del tiempo.

Figura 31. Perfil de liberación de fentanilo y risperidona desde los implantes obtenidos en los Ejemplos comparativos 2-3. Los resultados se expresan como % de principio activo liberado desde los implantes en función del tiempo.

40 **Figura 32.** Perfil de liberación de olanzapina, risperidona y letrozol desde los implantes obtenidos en los Ejemplos comparativos 2-3. Los resultados se expresan como % de principio activo liberado desde los implantes en función del tiempo.

45 **Figura 33.** Perfil de los niveles plasmáticos de fentanilo en conejos de Nueva Zelanda inducidos por los implantes obtenidos en los Ejemplos comparativos 2-3. Los resultados se expresan como las concentraciones de fentanilo en función del tiempo.

Figura 34. Perfil de los niveles plasmáticos de risperidona en conejos de Nueva Zelanda inducidos por los implantes obtenidos en los Ejemplos comparativos 2-3. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona y su metabolito activo 9-hidróxido-risperidona en función del tiempo.

50 **Figura 35.** Perfil de liberación de fentanilo desde los implantes obtenidos en el Ejemplo 14. Los resultados se expresan como % de fentanilo liberado desde los implantes en función del tiempo.

Figura 36. Perfil de liberación de risperidona desde los implantes obtenidos en el Ejemplo 15. Los resultados se expresan como % de risperidona liberada desde los implantes en función del tiempo.

Figura 37. Perfil de los niveles plasmáticos de risperidona en conejos de Nueva Zelanda inducidos por los implantes obtenidos en el Ejemplo 15. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona y su metabolito activo 9-hidróxido-risperidona en función del tiempo.

Figura 38. Perfil de liberación de letrozol desde los implantes obtenidos en el Ejemplo 16. Los resultados se expresan como % de letrozol liberado desde los implantes en función del tiempo.

Figura 39. Perfil de los niveles plasmáticos de risperidona en conejos de Nueva Zelanda inducidos por los implantes obtenidos en el Ejemplo 17. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona y su metabolito activo 9-hidróxido-risperidona en función del tiempo.

Figura 40. Perfil de liberación de risperidona desde los implantes obtenidos en el Ejemplo 18. Los resultados se expresan como % de risperidona liberada desde los implantes en función del tiempo.

Figura 41. Perfil de liberación de risperidona desde los implantes obtenidos en el Ejemplo 18. Los resultados se expresan como % de risperidona liberada desde los implantes en función del tiempo.

Figura 42. Perfil de los niveles plasmáticos de risperidona en conejos de Nueva Zelanda inducidos por los implantes obtenidos en el Ejemplo 18. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona y su metabolito activo 9-hidróxido-risperidona en función del tiempo.

Figura 43. Perfil de los niveles plasmáticos de risperidona en conejos de Nueva Zelanda inducidos por los implantes obtenidos en el Ejemplo 18. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona y su metabolito activo 9-hidróxido-risperidona en función del tiempo.

Figura 44. Perfil de liberación de risperidona desde los implantes obtenidos en el Ejemplo 19. Los resultados se expresan como % de risperidona liberada desde los implantes en función del tiempo.

Figura 45. Perfil de los niveles plasmáticos de risperidona en conejos de Nueva Zelanda inducidos por los implantes obtenidos en el Ejemplo 19. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona y su metabolito activo 9-hidróxido-risperidona en función del tiempo.

Figura 46. Perfil de los niveles plasmáticos de risperidona en conejos de Nueva Zelanda inducidos por los implantes obtenidos en el Ejemplo 19. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona y su metabolito activo 9-hidróxido-risperidona en función del tiempo.

Figuras 47 y 48. Realizaciones ilustrativas de jeringas utilizables en la presente invención.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no deben considerarse en un sentido limitante de la misma.

A lo largo de la presente descripción, sin limitación y en relación con los ejemplos *in vivo*, por “liberación inmediata inicial” o liberación inicial se entiende la suma de los niveles plasmáticos del principio activo desde el momento de la inyección hasta el tercer día después de la administración. En el caso de la risperidona como principio activo, los niveles plasmáticos comprenden tanto risperidona como 9-OH-risperidona, cuya suma también se denomina “el resto activo” a lo largo de la presente descripción.

Ejemplo comparativo 1: Composición implantable que incluye un principio activo que tiene una solubilidad en agua >2 mg/mL (ejemplo no conforme a la invención).

En el presente ejemplo, la composición de la formulación implantable fue la siguiente:

Principio activo	Proporción de ácido láctico/glicólico en el polímero	Viscosidad inherente del polímero (dL/g)	Viscosidad de la solución polimérica (Pa.s)	Disolvente
Base de rivastigmina	50:50	0,40	1,12	DMSO
Tartrato de	50:50	0,40	1,12	DMSO

rivastigmina				
Bemiparina	50:50	0,40	1,12	DMSO

Las formulaciones implantables se prepararon disolviendo por completo el polímero en el disolvente, formando de ese modo la denominada "solución polimérica", y añadiendo posteriormente el principio activo en dicha solución polimérica.

Perfil de liberación in vitro:

- 5 La liberación de principio activo desde cada formulación de este ejemplo se evaluó según el procedimiento siguiente. La cantidad de formulación que correspondía a 25 mg de principio activo se inyectó desde jeringas precargadas a matraces que tenían un medio de liberación precalentado usando una aguja 21G. El medio de liberación fue 250 ml de tampón fosfato pH = 7,4. Los matraces se colocaron a continuación en un horno a 37 °C y se mantuvieron con agitación horizontal a 50 rpm. A intervalos de tiempo previamente programados (2 horas, 1 día y periódicamente hasta 14 días), se recogieron 5 ml de medio de liberación, se volvieron a colocar con tampón recién preparado y se determinó la cantidad de principio activo presente en la muestra mediante espectrofotometría UV para la base y el tartrato de rivastigmina, y mediante nefelometría en el caso de la bemiparina. El perfil del principio activo liberado desde los implantes de este ejemplo se muestra en la Figura 1. Los resultados se expresan como % de principio activo liberado desde los implantes en función del tiempo.

- Como se puede observar en esta Figura 1, la liberación de tartrato de rivastigmina y de bemiparina durante las primeras 24 horas resultó ser completamente incontrolable, siendo superior al 70 % de la cantidad inyectada. En el caso de la base de rivastigmina, la liberación fue sustancialmente inferior, sin embargo, también fue bastante alta durante las primeras 24 horas, próxima al 15 % de la cantidad inyectada, y próxima al 35 % en las primeras 48 horas y al 80 % después de 5 días, produciendo por lo tanto una liberación alta de principio activo mediante el proceso de difusión y la consiguiente incapacidad de la formulación para controlar la liberación de los principios activos.

Niveles plasmáticos in vivo después de la administración intramuscular a conejos de Nueva Zelanda:

- Las formulaciones de rivastigmina de este ejemplo se inyectaron por vía intramuscular a conejos blancos de Nueva Zelanda que pesaban un promedio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a una dosis de 30 mg de rivastigmina y la formulación se colocó por vía intramuscular en la pata trasera izquierda usando una jeringa con una aguja 20G. El número total de conejos por formulación fue 3. Después de la inyección, se obtuvieron los niveles plasmáticos a 0, 4 horas, 1 día, 2 días, 4 días y 7 días.

- Se evaluó la cinética de los niveles plasmáticos que correspondían a la rivastigmina. El perfil de los niveles plasmáticos de la rivastigmina se muestra en la Figura 2. Como se puede observar en esta figura, la inyección de una cantidad de formulación equivalente a 30 mg de rivastigmina a conejos blancos de Nueva Zelanda dio como resultado niveles plasmáticos iniciales muy altos, seguidos de una disminución rápida, sin niveles plasmáticos significativos del día 2 en adelante.

- Estos resultados concuerdan con los hallazgos *in vitro*, lo que demuestra el control bastante malo de la liberación inicial de principio activo conseguido cuando se usan principios activos con solubilidad >2 mg/ml en las formulaciones de la invención.

Ejemplo 1: Composición implantable que incluye un principio activo con solubilidad en agua <2 mg/mL

En el presente ejemplo, la composición de la formulación implantable fue la siguiente:

Principio activo	Proporción de ácido láctico/glicólico en el polímero	Viscosidad inherente del polímero (dL/g)	Viscosidad de la solución polimérica (Pa.s)	Disolvente
Fentanilo	50:50	0,40	1,12	DMSO
Olanzapina	50:50	0,40	1,12	DMSO
Risperidona	50:50	0,40	1,12	DMSO
Letrozol	50:50	0,43	1,62	DMSO

- Las formulaciones implantables se prepararon disolviendo por completo el polímero en el disolvente y añadiendo posteriormente el principio activo en dicha solución polimérica.

Perfil de liberación in vitro:

La liberación de principio activo desde cada formulación de este ejemplo se evaluó según el procedimiento siguiente dependiendo del principio activo formulado. La cantidad de formulación que correspondía a 9, 10, 25 o 3 mg de fentanilo, olanzapina, risperidona o letrozol se inyectó desde jeringas precargadas a matraces que tenían un medio de liberación precalentado usando una aguja 21G. El medio de liberación fue tampón fosfato pH = 7,4 (100 ml para el fentanilo y 250 ml para el resto de principios activos). Los matraces se colocaron a continuación en un horno a 37 °C y se mantuvieron con agitación horizontal a 50 rpm. A intervalos de tiempo previamente programados (2 horas, 1 día y periódicamente hasta 21, 42 o 58 días), se recogieron 5 ml de medio de liberación, se volvieron a colocar con tampón recién preparado y se determinó la cantidad de principio activo presente en la muestra mediante espectrofotometría UV (fentanilo, olanzapina, risperidona) o CLAR-DFL (letrozol). El perfil del principio activo liberado desde los implantes de este ejemplo se muestra en la Figura 3 (fentanilo, olanzapina) y la Figura 4 (risperidona, letrozol). Los resultados se expresan como % de principio activo liberado desde los implantes en función del tiempo.

Como se puede observar en la Figura 3 y la Figura 4, la liberación de los cuatro principios activos se controló en diferente medida dependiendo del principio activo, pero en todos los casos se obtuvo un cierto control al menos durante 21 días. Ninguno de los principios activos presentó una liberación inmediata inicial alta, dicha liberación siendo inferior al 10 % durante las primeras 24 horas e inferior al 15 % durante los primeros 3 días en todos los casos.

Niveles plasmáticos in vivo después de la administración intramuscular a conejos de Nueva Zelanda:

Las formulaciones de risperidona y letrozol de este ejemplo se inyectaron por vía intramuscular a conejos blancos de Nueva Zelanda que pesaban un promedio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a una dosis de 15 mg de risperidona o 5,4 mg de letrozol y la formulación se colocó por vía intramuscular en la pata trasera izquierda utilizando una jeringa con una aguja 20G. El número total de conejos por composición fue 3. Después de la inyección, se obtuvieron los niveles plasmáticos a 0, 4 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 10 días, 14 días y periódicamente hasta 35 días y 56 días, respectivamente.

Se evaluó la cinética de los niveles plasmáticos de principio activo que correspondían a cada composición. El perfil de los niveles plasmáticos de la risperidona (resto activo, que corresponde a risperidona más su metabolito farmacológicamente equivalente 9-OH-risperidona) y el letrozol se muestran en la Figura 5 y la Figura 6, respectivamente. Como se puede observar en estas figuras, la inyección de una cantidad de formulación equivalente a 15 mg de risperidona o 5,4 mg de letrozol a conejos blancos de Nueva Zelanda dio como resultado niveles plasmáticos iniciales controlados, que confirieron a las composiciones una duración de al menos 21 y 49 días, respectivamente, con niveles constantes hasta que el principio activo se liberó por completo, momento en que los niveles plasmáticos disminuyeron.

Ejemplo 2: Composición implantable que incluye un principio activo con solubilidad en agua <2 mg/mL (continuación).

En el presente ejemplo, la composición de la formulación implantable fue la siguiente:

Principio activo	Proporción de ácido láctico/glicólico en el polímero	Viscosidad inherente del polímero (dL/g)	Viscosidad de la solución polimérica (Pa.s)	Disolvente
Fentanilo	50:50	0,40	6,77	DMSO
Olanzapina	50:50	0,40	1,85	DMSO

Niveles plasmáticos in vivo después de la administración intramuscular a conejos de Nueva Zelanda:

Las formulaciones de este ejemplo se inyectaron por vía intramuscular a conejos blancos de Nueva Zelanda que pesaban un promedio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a una dosis de 4,2 mg de fentanilo o 46,2 mg de olanzapina, y la composición se colocó por vía intramuscular en la pata trasera izquierda usando una jeringa con una aguja 20G. El número total de conejos por formulación fue 3. Después de la inyección, se obtuvieron los niveles plasmáticos a 0, 4 horas, 1 día, 2 días y periódicamente hasta 14 días y 36 días, respectivamente.

Se evaluó la cinética de los niveles plasmáticos de principio activo que correspondían a cada composición. El perfil de los niveles plasmáticos del fentanilo y la olanzapina se muestra en la Figura 7 y la Figura 8, respectivamente. Como se puede observar en estas figuras, la inyección de una cantidad de composición equivalente a 4,2 mg de fentanilo o 46,2 mg de olanzapina a conejos blancos de Nueva Zelanda dio como resultado niveles plasmáticos iniciales controlados, que confirieron a las composiciones una duración de al

menos 14 y 28 días, respectivamente, con concentraciones constantes, particularmente en el caso de la olanzapina, hasta que el principio activo se liberó casi por completo, momento en que los niveles plasmáticos disminuyeron.

- 5 Los resultados de este ejemplo, junto con el Ejemplo 1, demuestran que los principios activos que tienen una solubilidad en agua inferior a 2 mg/mL se pueden usar satisfactoriamente en las formulaciones implantables de la invención.

Ejemplo 3: Diferentes viscosidades inherentes del polímero para el principio activo fentanilo.

En el presente ejemplo, la composición de la formulación implantable fue la siguiente:

Formulación	Principio activo	Proporción de ácido láctico/glicólico en el polímero	Viscosidad inherente del polímero (dL/g)	Viscosidad de la solución polimérica (Pa.s)	Disolvente
A	Fentanilo	50:50	0,40	1,12	DMSO
B	Fentanilo	50:50	0,40	6,77	DMSO
C	Fentanilo	75:25	0,20	0,43	DMSO
D	Fentanilo	75:25	0,20	1,95	DMSO

- 10 Las formulaciones implantables se prepararon disolviendo por completo el polímero en el disolvente y añadiendo posteriormente el principio activo en dicha solución polimérica.

Perfil de liberación in vitro:

- 15 La liberación de principio activo desde las formulaciones A y C de este ejemplo se evaluó según el procedimiento siguiente. La cantidad de formulación que correspondía a 9 mg de fentanilo se inyectó desde jeringas precargadas a matraces que tenían un medio de liberación precalentado usando una aguja 21G. El medio de liberación fue 100 ml de tampón fosfato pH = 7,4. Los matraces se colocaron a continuación en un horno a 37 °C y se mantuvieron con agitación horizontal a 50 rpm. A intervalos de tiempo previamente programados (2 horas, 1 día y periódicamente hasta 20 días), se recogieron 5 ml de medio de liberación, se volvieron a colocar con tampón recién preparado y se determinó la cantidad de fentanilo presente en la muestra mediante espectrofotometría UV. El perfil del fentanilo liberado desde los implantes de este ejemplo se muestra en la Figura 9. Los resultados se expresan como % de principio activo liberado desde los implantes en función del tiempo.

- 20 Como se puede observar en esta Figura 9, la liberación del fentanilo se controla mejor cuando se usa un polímero de viscosidad inherente 0,40 dL/g (composición A) en lugar de 0,20 dL/g (composición C). El polímero de viscosidad inherente superior es capaz de controlar la liberación inmediata inicial durante las primeras 24 horas, dicha liberación inmediata siendo inferior al 10 % en el caso de 0,40 dL/g, mientras que es superior al 10 % en el caso del polímero de 0,20 dL/g. Después de 3 días, en el caso de la viscosidad inherente de 0,20 dL/g, la liberación es próxima al 30 %, y próxima al 60 % después de 10 días, mientras que en el caso de la viscosidad de 0,40 dL/g, la liberación es inferior al 15 % y al 30 % después de 3 y 10 días, respectivamente.

Niveles plasmáticos in vivo después de la administración intramuscular a conejos de Nueva Zelanda:

- 30 Las formulaciones de fentanilo de este ejemplo se inyectaron por vía intramuscular a conejos blancos de Nueva Zelanda que pesaban un promedio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a una dosis de 4,2 mg de fentanilo y la formulación se colocó por vía intramuscular en la pata trasera izquierda utilizando una jeringa con una aguja 20G. El número total de conejos por composición fue 3. Después de la inyección, se obtuvieron los niveles plasmáticos a 0, 4 horas, 1 día, 2 días, 4 días, 7 días, 10 días y 14 días.
- 35 Se evaluó la cinética de los niveles plasmáticos de fentanilo que correspondían a cada composición. El perfil de los niveles plasmáticos de fentanilo se muestra en la Figura 10 y la Figura 11. Como se puede observar en estas figuras, la inyección de una cantidad de formulación equivalente a 4,2 mg de fentanilo a conejos blancos de Nueva Zelanda dio como resultado niveles plasmáticos iniciales mejor controlados (primeros 3 días) cuando se usó un polímero con una viscosidad inherente de 0,40 dL/g (composiciones A y B) en lugar de 0,20 dL/g (composiciones C y D).
- 40

Ejemplo 4: Diferentes viscosidades inherentes del polímero para el principio activo olanzapina. (no conforme a la invención)

En el presente ejemplo, la composición de la formulación implantable fue la siguiente:

Formulación	Principio activo	Proporción de ácido láctico/glicólico en el polímero	Viscosidad inherente del polímero (dL/g)	Viscosidad de la solución polimérica (Pa.s)	Disolvente
A	Olanzapina	50:50	0,43	1,62	DMSO
B	Olanzapina	50:50	0,43	3,16	DMSO
C	Olanzapina	75:25	0,20	0,43	DMSO
D	Olanzapina	75:25	0,38	0,66	DMSO
E	Olanzapina	100:0	0,30	0,46	DMSO

Las formulaciones implantables se prepararon disolviendo por completo el polímero en el disolvente y añadiendo posteriormente el principio activo en dicha solución polimérica.

Perfil de liberación in vitro:

La liberación de principio activo desde las composiciones A, C, D y E de este ejemplo se evaluó según el procedimiento siguiente. La cantidad de formulación que correspondía a 10 mg de olanzapina se inyectó desde jeringas precargadas a matraces que tenían un medio de liberación precalentado usando una aguja 21G. El medio de liberación fue 250 ml de tampón fosfato pH = 7,4. Los matraces se colocaron a continuación en un horno a 37 °C y se mantuvieron con agitación horizontal a 50 rpm. A intervalos de tiempo previamente programados (2 horas, 1 día y periódicamente hasta 21 días o 49 días), se recogieron 5 ml de medio de liberación, se volvieron a colocar con tampón recién preparado y se determinó la cantidad de olanzapina presente en la muestra mediante espectrofotometría UV. El perfil de la olanzapina liberada desde los implantes de este ejemplo se muestra en la Figura 12 y la Figura 13. Los resultados se expresan como % de principio activo liberado desde los implantes en función del tiempo.

Como se puede observar en la Figura 12, la liberación de la olanzapina no se controla satisfactoriamente cuando se usa una formulación de viscosidad inherente de 0,20 dL/g (formulación C) en lugar de 0,43 dL/g (formulación A), presentando esta última una liberación general de principio activo más rápida a pesar del hecho de que la formulación anterior comprende un polímero láctico/glicólico 75:25 con un tiempo de degradación más lento que una de 50:50, probablemente debido a un proceso de difusión alta que da como resultado la incapacidad demostrada de retener el principio activo. Por otra parte, la formulación con viscosidad inherente de 0,43 dL/g presentó una liberación de principio activo controlada hasta que el polímero comenzó a degradarse (alrededor de 10 días). La Figura 13 muestra cómo los polímeros con viscosidad inherente de 0,30 y 0,38 dL/g también son capaces de controlar satisfactoriamente la liberación inicial de olanzapina hasta al menos el momento en que el polímero comienza a degradarse, a saber, alrededor de 21 días para el polímero láctico/glicólico 75:25 (formulación D) y tras más de 49 días para el polímero láctico/glicólico 100:0 (formulación E).

Niveles plasmáticos in vivo después de la administración intramuscular a conejos de Nueva Zelanda:

Las formulaciones de olanzapina B y D de este ejemplo se inyectaron por vía intramuscular a conejos blancos de Nueva Zelanda que pesaban un promedio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a una dosis de 46,3 mg de olanzapina, y la composición se colocó por vía intramuscular en la pata trasera izquierda usando una jeringa con una aguja 20G. El número total de conejos por composición fue 3. Después de la inyección, se obtuvieron los niveles plasmáticos a 0, 4 horas, 1 día, 2 días, 4 días, 7 días, 10 días y periódicamente hasta 56 días.

Se evaluó la cinética de los niveles plasmáticos de olanzapina que correspondían a cada composición. El perfil de los niveles plasmáticos de olanzapina se muestra en la Figura 14. Como se puede observar en esta figura, la inyección de una cantidad de formulación equivalente a 46,2 mg de olanzapina a conejos blancos de Nueva Zelanda dio como resultado niveles plasmáticos iniciales constantes y controlados (primeros 3 días) cuando se usó un polímero con una viscosidad inherente de 0,38 y 0,43 dL/g, con periodos de duración de 49 y 28 días, respectivamente.

Ejemplo 5: Diferentes viscosidades inherentes del polímero para el principio activo risperidona.

En el presente ejemplo, la composición de la formulación implantable fue la siguiente:

Formulación	Principio activo	Proporción de ácido láctico/glicólico en	Viscosidad inherente del polímero (dL/g)	Viscosidad de la solución polimérica (Pa.s)	Disolvente

		el polímero			
A	Risperidona	50:50	0,22	0,32	DMSO
B	Risperidona	50:50	0,22	3,18	DMSO
C	Risperidona	50:50	0,40	1,12	DMSO
D	Risperidona	75:25	0,20	0,43	DMSO
E	Risperidona	75:25	0,38	0,66	DMSO
F	Risperidona	100:0	0,30	0,26	DMSO

Las formulaciones implantables se prepararon disolviendo por completo el polímero en el disolvente y añadiendo posteriormente el principio activo en dicha solución polimérica.

Perfil de liberación in vitro:

La liberación de principio activo desde las formulaciones A, C y D de este ejemplo se evaluó según el procedimiento siguiente. La cantidad de formulación que correspondía a 25 mg de risperidona se inyectó desde jeringas precargadas a matraces que tenían un medio de liberación precalentado usando una aguja 21G. El medio de liberación fue 250 ml de tampón fosfato pH = 7,4. Los matraces se colocaron a continuación en un horno a 37 °C y se mantuvieron con agitación horizontal a 50 rpm. A intervalos de tiempo previamente programados (2 horas, 1 día y periódicamente hasta 49 días), se recogieron 5 ml de medio de liberación, se volvieron a colocar con tampón recién preparado y se determinó la cantidad de risperidona presente en la muestra mediante espectrofotometría UV. El perfil de la risperidona liberada desde los implantes de este ejemplo se muestra en la Figura 15. Los resultados se expresan como % de principio activo liberado desde los implantes en función del tiempo.

Como se puede observar en la Figura 15, la liberación de la risperidona no se controló satisfactoriamente cuando se usaron polímeros que tenían valores de viscosidad inherente de 0,20 dL/g y 0,22 dL/g (Formulaciones D y A, respectivamente) en lugar de 0,40 dL/g (Formulación C), presentando estas últimas formulaciones liberaciones de principio activo más rápidas a pesar del hecho de que el polímero láctico/glicólico 75:25 (composición D) tiene un tiempo de degradación más lento que un polímero 50:50. Estos polímeros de viscosidad inherente baja demuestran su incapacidad de un control adecuado de la liberación de principio activo, probablemente debido al hecho de que generan procesos de difusión alta de principio activo. De nuevo, los polímeros de viscosidad inherente de 0,40 dL/g presentan una liberación de principio activo bien controlada hasta que el polímero comienza a degradarse (alrededor de 14 días).

Niveles plasmáticos in vivo después de la administración intramuscular a conejos de Nueva Zelanda:

Las composiciones de risperidona B, C, D, E y F de este ejemplo se inyectaron por vía intramuscular a conejos blancos de Nueva Zelanda que pesaban un promedio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a una dosis de 15 mg de risperidona, y la composición se colocó por vía intramuscular en la pata trasera izquierda usando una jeringa con una aguja 20G. El número total de conejos por composición fue 3. Después de la inyección, se obtuvieron los niveles plasmáticos a 0, 4 horas, 1 día, 2 días, 4 días, 7 días, 10 días y periódicamente hasta 28 días.

La cinética de los niveles plasmáticos que correspondían al resto activo de risperidona se evaluó midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles plasmáticos del resto activo de risperidona se muestra en las Figuras 16 y 17. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función del tiempo, ya que la actividad terapéutica de la 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de la risperidona. Como se puede observar en estas figuras, la inyección de una cantidad de composición equivalente a 15 mg de risperidona a conejos blancos de Nueva Zelanda dio como resultado niveles plasmáticos mal controlados cuando se usó un polímero de viscosidad inherente baja, 0,20 y 0,22 dL/g (Formulaciones D y B, respectivamente). La composición D es incapaz de controlar satisfactoriamente la liberación inicial de principio activo, provocando niveles plasmáticos iniciales altos y una disminución posterior rápida, mientras que la composición B no puede impedir una liberación descontrolada, presentando un perfil con dos máximos plasmáticos. Por otra parte, los polímeros con viscosidad inherente superior (0,30-0,40 dL/g) indujeron niveles plasmáticos iniciales moderados durante las primeras 24 horas, seguidos de niveles mantenidos durante al menos 28 días.

Ejemplo 6: Diferentes viscosidades inherentes del polímero para el principio activo letrozol. (no conforme a la invención)

En el presente ejemplo, la composición de la formulación implantable fue la siguiente:

Formulación	Principio activo	Proporción de ácido láctico/glicólico en el polímero	Viscosidad inherente del polímero (dL/g)	Viscosidad de la solución polimérica (Pa.s)	Disolvente
A	Letrozol	50:50	0,43	1,62	DMSO
B	Letrozol	75:25	0,20	0,43	DMSO
C	Letrozol	75:25	0,38	0,66	DMSO
D	Letrozol	100:0	0,30	1,20	DMSO

Las formulaciones implantables se prepararon disolviendo por completo el polímero en el disolvente y añadiendo posteriormente el principio activo en dicha solución polimérica.

Perfil de liberación in vitro:

- 5 La liberación de principio activo desde las composiciones A, B y C de este ejemplo se evaluó según el procedimiento siguiente. La cantidad de formulación que correspondía a 3 mg de letrozol se inyectó desde jeringas precargadas a matraces que tenían un medio de liberación precalentado usando una aguja 21G. El medio de liberación fue 250 ml de tampón fosfato pH = 7,4. Los matraces se colocaron a continuación en un horno a 37 °C y se mantuvieron con agitación horizontal a 50 rpm. A intervalos de tiempo previamente programados (2 horas, 1 día y periódicamente hasta 94 días, dependiendo del perfil), se recogieron 5 ml de medio de liberación, se volvieron a colocar con tampón recién preparado y se determinó la cantidad de letrozol presente en la muestra mediante CLAR-DLF. El perfil del letrozol liberado desde los implantes de este ejemplo se muestra en la Figura 18. Los resultados se expresan como % de principio activo liberado desde los implantes en función del tiempo.
- 10 Como se puede observar en la Figura 18, la liberación del letrozol no se controló cuando se usó un polímero de viscosidad inherente de 0,20 dL/g (Formulación B) en lugar de 0,38 o 0,43 dL/g (Formulaciones C y A, respectivamente), presentando esta última una liberación más rápida de principio activo, probablemente debido a procesos de difusión alta de principio activo. Por otra parte, los polímeros de viscosidad inherente de 0,38 dL/g y 0,43 dL/g presentaron una liberación prolongada de principio activo durante al menos 63 días o más (Formulación A).
- 15
- 20

Niveles plasmáticos in vivo después de la administración intramuscular a conejos de Nueva Zelanda:

- Las composiciones de letrozol A, C y D de este ejemplo se inyectaron por vía intramuscular a conejos blancos de Nueva Zelanda que pesaban un promedio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a una dosis de letrozol de 5,4 mg (composiciones A y C) o 16,2 mg (composición D), y la composición se colocó por vía intramuscular en la pata trasera izquierda usando una jeringa con aguja 20G. El número total de conejos por composición fue 3. Después de la inyección, se obtuvieron los niveles plasmáticos a 0, 4 horas, 1 día, 2 días, 4 días, 7 días, 10 días y periódicamente hasta 56 días.
- 25

- Se evaluó la cinética de los niveles plasmáticos de letrozol que correspondían a cada composición. El perfil de los niveles plasmáticos de letrozol se muestra en la Figura 19 y la Figura 20. Como se puede observar en la Figura 19, la inyección de una cantidad de formulación equivalente a 5,4 mg de letrozol a conejos blancos de Nueva Zelanda dio como resultado niveles plasmáticos iniciales controlados (primeros 3 días) con un periodo de duración de al menos 56 días cuando se usaron polímeros que tenían una viscosidad inherente de 0,38-0,43 dL/g. Por tanto, una viscosidad inherente de 0,30 dL/g (Figura 20) dio como resultado un control adecuado de los niveles plasmáticos iniciales, seguidas de niveles plasmáticos constantes durante al menos 35 días.
- 30

Ejemplo 7: Diferentes viscosidades de la solución polimérica para el principio activo fentanilo.

En el presente ejemplo, la composición de la formulación implantable fue la siguiente:

Formulación	Principio activo	Proporción de ácido láctico/glicólico en el polímero	Viscosidad inherente del polímero (dL/g)	Viscosidad de la solución polimérica (Pa.s)	Disolvente
A	Fentanilo	50:50	0,40	0,18	DMSO
B	Fentanilo	50:50	0,40	1,12	DMSO

C	Fentanilo	50:50	0,40	6,77	DMSO
---	-----------	-------	------	------	------

Las formulaciones implantables se prepararon disolviendo por completo el polímero en el disolvente y añadiendo posteriormente el principio activo en dicha solución polimérica.

Perfil de liberación in vitro:

La liberación de principio activo desde las Formulaciones A y B de este ejemplo se evaluó según el procedimiento siguiente. La cantidad de formulación que correspondía a 9 mg de fentanilo se inyectó desde jeringas precargadas a matraces que tenían un medio de liberación precalentado usando una aguja 21G. El medio de liberación fue 100 ml de tampón fosfato pH = 7,4. Los matraces se colocaron a continuación en un horno a 37 °C y se mantuvieron con agitación horizontal a 50 rpm. A intervalos de tiempo previamente programados (2 horas, 1 día y periódicamente hasta 20 días), se recogieron 5 ml de medio de liberación, se volvieron a colocar con tampón recién preparado y se determinó la cantidad de fentanilo presente en la muestra mediante espectrofotometría UV. El perfil del fentanilo liberado desde los implantes de este ejemplo se muestra en la Figura 21. Los resultados se expresan como % de principio activo liberado desde los implantes en función del tiempo.

Como se puede observar en esta Figura 21, la liberación del fentanilo se controla mejor cuando se usa una solución polimérica que tiene una viscosidad de 1,12 Pa.s en lugar de 0,18 Pa.s. La solución polimérica de viscosidad baja (Formulación A) no es capaz de controlar la liberación de fentanilo, permitiendo una difusión del 30 % del principio activo durante las primeras 24 horas, mientras que la solución polimérica de viscosidad superior (composición B) permitió una liberación prolongada durante 21 días.

Niveles plasmáticos in vivo después de la administración intramuscular a conejos de Nueva Zelanda:

Las Formulaciones de fentanilo B y C de este ejemplo se inyectaron por vía intramuscular a conejos blancos de Nueva Zelanda que pesaban un promedio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a una dosis de 4,2 mg de fentanilo, y la composición se colocó por vía intramuscular en la pata trasera izquierda usando una jeringa con una aguja 20G. El número total de conejos por composición fue 3. Después de la inyección, se obtuvieron los niveles plasmáticos a 0, 4 horas, 1 día, 2 días, 4 días, 7 días, 10 días y 14 días.

Se evaluó la cinética de los niveles plasmáticos de fentanilo que correspondían a cada composición. El perfil de los niveles plasmáticos de fentanilo se muestra en la Figura 22. Como se puede observar en esta figura, la inyección de una cantidad de composición equivalente a 4,2 mg de fentanilo a conejos blancos de Nueva Zelanda dio como resultado niveles plasmáticos iniciales controlados (primeros 3 días) cuando la viscosidad de la solución polimérica de la composición estaba en el intervalo de 1,12-6,77 Pa.s, y una duración de alrededor de 14 días.

Ejemplo 8: Diferentes viscosidades de la solución polimérica para el principio activo olanzapina. (No conforme a la invención)

En el presente ejemplo, la composición de la formulación implantable fue la siguiente:

Formulación	Principio activo	Proporción de ácido láctico/glicólico en el polímero	Viscosidad inherente del polímero (dL/g)	Viscosidad de la solución polimérica (Pa.s)	Disolvente
A	Olanzapina	50:50	0,43	3,16	DMSO
B	Olanzapina	75:25	0,38	0,66	DMSO
C	Olanzapina	100:0	0,30	0,46	DMSO

Las formulaciones implantables se prepararon disolviendo por completo el polímero en el disolvente y añadiendo posteriormente el principio activo en dicha solución polimérica.

Perfil de liberación in vitro:

La liberación de principio activo desde las formulaciones de este ejemplo se evaluó según el procedimiento siguiente. La cantidad de formulación que correspondía a 10 mg de olanzapina se inyectó desde jeringas precargadas a matraces que tenían un medio de liberación precalentado usando una aguja 21G. El medio de liberación fue 250 ml de tampón fosfato pH = 7,4. Los matraces se colocaron a continuación en un horno a 37 °C y se mantuvieron con agitación horizontal a 50 rpm. A intervalos de tiempo previamente programados (2 horas, 1 día y periódicamente hasta 21 días o 49 días), se recogieron 5 ml de medio de liberación, se volvieron a colocar con tampón recién preparado y se determinó la cantidad de olanzapina presente en la

muestra mediante espectrofotometría UV. El perfil de la olanzapina liberada desde los implantes de este ejemplo se muestra en la Figura 23. Los resultados se expresan como % de principio activo liberado desde los implantes en función del tiempo.

- 5 Como se puede observar en la Figura 23, la liberación de la olanzapina se controló satisfactoriamente en el momento inicial y posteriormente cuando se usaron polímeros que tenían diferentes proporciones de ácido láctico/glicólico (de 50:50 a 100:0) en formulaciones con una viscosidad de la solución polimérica en el intervalo de 0,46-3,16 Pa.s.

Ejemplo 9: Diferentes viscosidades de la solución polimérica para el principio activo risperidona.

En el presente ejemplo, la composición de la formulación implantable fue la siguiente:

Formulación	Principio activo	Proporción de ácido láctico/glicólico en el polímero	Viscosidad inherente del polímero (dL/g)	Viscosidad de la solución polimérica (Pa.s)	Disolvente
A	Risperidona	50:50	0,40	0,04	DMSO
B	Risperidona	50:50	0,40	0,18	DMSO
C	Risperidona	50:50	0,40	1,12	DMSO
D	Risperidona	50:50	0,40	6,77	DMSO
E	Risperidona	75:25	0,38	0,66	DMSO
F	Risperidona	100:0	0,30	0,26	DMSO

- 10 Las formulaciones implantables se prepararon disolviendo por completo el polímero en el disolvente y añadiendo posteriormente el principio activo en dicha solución polimérica.

Perfil de liberación in vitro:

- 15 La liberación de principio activo desde las composiciones A, B, C y D de este ejemplo se evaluó según el procedimiento siguiente. La cantidad de formulación que correspondía a 25 mg de risperidona se inyectó desde jeringas precargadas a matraces que tenían un medio de liberación precalentado usando una aguja 21G. El medio de liberación fue 250 ml de tampón fosfato pH = 7,4. Los matraces se colocaron a continuación en un horno a 37 °C y se mantuvieron con agitación horizontal a 50 rpm. A intervalos de tiempo previamente programados (2 horas, 1 día y periódicamente hasta 49 días), se recogieron 5 ml de medio de liberación, se volvieron a colocar con tampón recién preparado y se determinó la cantidad de risperidona presente en la muestra mediante espectrofotometría UV. El perfil de la risperidona liberada desde los implantes de este ejemplo se muestra en la Figura 24. Los resultados se expresan como % de principio activo liberado desde los implantes en función del tiempo.

- 25 Como se puede observar en la Figura 24, la liberación de risperidona no se controló en absoluto cuando la viscosidad de la solución polimérica fue 0,04 Pa.s, y no se controló satisfactoriamente en el caso de 0,18 Pa.s, con la que se observó una liberación inicial de principio activo superior al 15 % durante las primeras 24 horas y próxima al 25 % durante los primeros 3 días. Por otra parte, las viscosidades superiores de la solución polimérica, en este ejemplo 1,12 y 6,77 Pa.s, dieron como resultado un control adecuado de la liberación de principio activo, permitiendo tiempos de liberación prolongada de al menos 35 días.

Niveles plasmáticos in vivo después de la administración intramuscular a conejos de Nueva Zelanda:

- 30 Las Formulaciones de risperidona C, D, E y F de este ejemplo se inyectaron por vía intramuscular a conejos blancos de Nueva Zelanda que pesaban un promedio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a una dosis de 15 mg de risperidona, y la composición se colocó por vía intramuscular en la pata trasera izquierda usando una jeringa con una aguja 20G. El número total de conejos por composición fue 3. Después de la inyección, se obtuvieron los niveles plasmáticos a 0, 4 horas, 1 día, 2 días, 5 días, 7 días, 10 días y periódicamente hasta 35 días.

- 40 La cinética de los niveles plasmáticos que correspondían al resto activo de risperidona se evaluó midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles plasmáticos del resto activo de risperidona se muestra en las Figuras 25 y 26. Los resultados se expresan como la suma de los niveles de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función del tiempo, ya que la actividad terapéutica de la 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de la risperidona. Como

se puede observar en estas figuras, la inyección de una cantidad de composición equivalente a 15 mg de risperidona a conejos blancos de Nueva Zelanda dio como resultado niveles plasmáticos controlados satisfactoriamente en todos los casos cuando se usaron viscosidades de la solución polimérica en el intervalo de 0,26-6,77 Pa.s, proporcionando de ese modo niveles plasmáticos terapéuticos después de 4 horas y niveles plasmáticos mantenidos desde el tercer día hasta al menos 21 días.

Ejemplo 10: Diferentes viscosidades de la solución polimérica para el principio activo letrozol. (No conforme a la invención)

En el presente ejemplo, la composición de la formulación implantable fue la siguiente:

Formulación	Principio activo	Proporción de ácido láctico/glicólico en el polímero	Viscosidad inherente del polímero (dL/g)	Viscosidad de la solución polimérica (Pa.s)	Disolvente
A	Letrozol	50:50	0,43	1,62	DMSO
B	Letrozol	75:25	0,38	0,66	DMSO
C	Letrozol	75:25	0,38	1,45	DMSO
D	Letrozol	100:0	0,30	0,26	DMSO
E	Letrozol	100:0	0,30	1,20	DMSO

Las formulaciones implantables se prepararon disolviendo por completo el polímero en el disolvente y añadiendo posteriormente el principio activo en dicha solución polimérica.

Perfil de liberación in vitro:

La liberación de principio activo desde las Formulaciones A, B, D y E de este ejemplo se evaluó según el procedimiento siguiente. La cantidad de formulación que correspondía a 3 mg de letrozol se inyectó desde jeringas precargadas a matraces que tenían un medio de liberación precalentado usando una aguja 21G. El medio de liberación fue 250 ml de tampón fosfato pH = 7,4. Los matraces se colocaron a continuación en un horno a 37 °C y se mantuvieron con agitación horizontal a 50 rpm. A intervalos de tiempo previamente programados (2 horas, 1 día y periódicamente dependiendo del perfil obtenido), se recogieron 5 ml de medio de liberación, se volvieron a colocar con tampón recién preparado y se determinó la cantidad de letrozol presente en la muestra mediante CLAR-DLF. El perfil del letrozol liberado desde los implantes de este ejemplo se muestra en la Figura 27 y la Figura 28. Los resultados se expresan como % de principio activo liberado desde los implantes en función del tiempo.

Como se puede observar en estas figuras, la liberación del letrozol se controló satisfactoriamente en todos los casos en los que se usaron soluciones poliméricas que tenían una viscosidad en el intervalo de 0,26-1,62 Pa.s. Todas las formulaciones presentaron una liberación inicial inferior al 10 % durante el primer día. Como muestra la Figura 27, tanto el polímero láctico/glicólico 50:50 (Composición A) como el 75:25 (Composición B) controlan satisfactoriamente la liberación de letrozol, aunque la velocidad de liberación fue lógicamente más lenta (con un periodo de duración consiguiente más largo) para el polímero 75:25. Un polímero con una proporción láctico/glicólico de 100:0 (Figura 28, Composiciones D y E) también dio como resultado un control inicial y mantenido satisfactorio.

Niveles plasmáticos in vivo después de la administración intramuscular a conejos de Nueva Zelanda:

Las composiciones de letrozol A, C y E de este ejemplo se inyectaron por vía intramuscular a conejos blancos de Nueva Zelanda que pesaban un promedio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a una dosis de letrozol de 5,4 mg (Formulación A) o 16,2 mg (Formulaciones C y E), y la composición se colocó por vía intramuscular en la pata trasera izquierda usando una jeringa con una aguja 20G. El número total de conejos por composición fue 3. Después de la inyección, se obtuvieron los niveles plasmáticos a 0, 4 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 10 días y periódicamente hasta 56 días.

Se evaluó la cinética de los niveles plasmáticos de letrozol que correspondían a cada composición. El perfil de los niveles plasmáticos de letrozol se muestra en la Figura 29 y la Figura 30. Como se puede observar en la Figura 29, la inyección de una cantidad de composición equivalente a 16,2 mg de letrozol a conejos blancos de Nueva Zelanda dio como resultado niveles plasmáticos iniciales controlados (primeros 3 días), con un periodo de duración de al menos 21 días, cuando la viscosidad de la solución polimérica fue 1,20-1,45 Pa.s y se usaron polímeros láctico/glicólicos 75:25 o 100:0. Asimismo, la inyección de una cantidad de composición equivalente a 5,4 mg de letrozol con una composición que tenía una viscosidad de la solución polimérica de 1,62 Pa.s

(Figura 30) dio como resultado niveles plasmáticos iniciales controlados satisfactoriamente, seguidas de niveles plasmáticos constantes durante al menos 42 días, usando un polímero láctico/glicólico 50:50.

Ejemplos comparativos 2-3: Formulaciones implantables que incluyen un disolvente poco miscible en agua (ejemplo no conforme a la invención)

- 5 En el presente ejemplo, la composición de la formulación implantable fue la siguiente:

Formulación	Principio activo	Proporción de ácido láctico/glicólico en el polímero	Viscosidad inherente del polímero (dL/g)	Viscosidad de la solución polimérica (Pa.s)	Disolvente
A	Fentanilo	75:25	0,20	1,05	BB
B	Fentanilo	75:25	0,20	1,25	BA
C	Fentanilo	75:25	0,20	1,58	AA
D	Olanzapina	75:25	0,38	6,45	BB
E	Risperidona	75:25	0,20	1,05	BB
F	Risperidona	75:25	0,20	1,25	BA
G	Letrozol	75:25	0,38	6,45	BB

BB: benzoato de bencilo

BA: alcohol bencílico

AA: ácido acético

Perfil de liberación in vitro:

- 10 La liberación de principio activo desde las composiciones B, D, E, F y G de este ejemplo se evaluó según el procedimiento siguiente, variable dependiendo del principio activo formulado. La cantidad de formulación que correspondía a 9, 10, 25 o 3 mg de fentanilo, olanzapina, risperidona o letrozol se inyectó desde jeringas precargadas a matraces, que tenían un medio de liberación precalentado, usando una aguja 21G. El medio de liberación fue tampón fosfato pH = 7,4 (100 ml para el fentanilo y 250 ml para el resto de principios activos).
- 15 Los matraces se colocaron a continuación en un horno a 37 °C y se mantuvieron con agitación horizontal a 50 rpm. A intervalos de tiempo previamente programados (2 horas, 1 día y periódicamente hasta 28 días, dependiendo de las composiciones), se recogieron 5 ml de medio de liberación, se volvieron a colocar con tampón recién preparado y se determinó la cantidad de principio activo presente en la muestra mediante espectrofotometría UV (fentanilo, olanzapina, risperidona) o CLAR-DLF (letrozol). El perfil del principio activo liberado desde los implantes de este ejemplo se muestra en la Figura 37 y la Figura 38. Los resultados se expresan como % de principio activo liberado desde los implantes en función del tiempo.
- 20

- Como se puede observar en estas figuras, los disolventes poco miscibles en agua, tales como el benzoato de bencilo y el alcohol bencílico, resultaron ser inadecuados para su uso en los sistemas implantables de liberación prolongada inyectables según la invención, ya que su perfil de liberación de principio activo es demasiado rápido para las dianas deseadas y resultó incontrolable, como se puede observar en base a la liberación inicial alta de principio activo durante los primeros días.
- 25

Niveles plasmáticos in vivo después de la administración intramuscular a conejos de Nueva Zelanda:

- Las formulaciones de fentanilo y risperidona de este ejemplo se inyectaron por vía intramuscular a conejos blancos de Nueva Zelanda que pesaban un promedio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a una dosis de 4,2 mg de fentanilo o 15 mg de risperidona, y la composición se colocó por vía intramuscular en la pata trasera izquierda usando una jeringa con una aguja 20G. El número total de conejos por composición fue 3. Después de la inyección, se obtuvieron los niveles plasmáticos a 0, 4 horas, 1 día, 2 días y periódicamente hasta 14 y 28 días, respectivamente.
- 30

- Se evaluó la cinética de los niveles plasmáticos de principio activo que correspondían a cada composición. El perfil de los niveles plasmáticos del fentanilo y la risperidona (resto activo, que corresponde a la risperidona más su metabolito farmacológicamente equivalente 9-OH-risperidona) se muestran en la Figura 39 y la Figura 40, respectivamente. Como se puede observar en la Figura 39, las composiciones implantables de fentanilo a base de disolventes poco miscibles en agua, como el benzoato de bencilo, el alcohol bencílico y el
- 35

ácido acético, generan niveles plasmáticos iniciales enormes durante el primer día, seguidas de una liberación rápida, prácticamente sin niveles desde el segundo día. En el caso de la risperidona (Figura 40), el uso de los mismos disolventes poco miscibles en agua da como resultado niveles plasmáticos iniciales muy altos (primeras 4 horas) y, al igual que para el fentanilo, seguidas de una disminución muy rápida a niveles plasmáticos bajos, no consiguiendo por lo tanto el objetivo de niveles plasmáticos mantenidos durante al menos 14 días.

Ejemplo 11: Uso de diferentes disolventes solubles en agua que tienen diferentes polaridades para el principio activo fentanilo.

En el presente ejemplo, la composición de la formulación implantable fue la siguiente:

Formulación	Principio activo	Proporción de ácido láctico/glicólico en el polímero	Viscosidad inherente del polímero (dL/g)	Viscosidad de la solución polimérica (Pa.s)	Disolvente
A	Fentanilo	50:50	0,40	1,08	NMP
B	Fentanilo	50:50	0,40	1,12	DMSO

Las formulaciones implantables se prepararon disolviendo por completo el polímero en el disolvente y añadiendo posteriormente el principio activo en dicha solución polimérica.

Perfil de liberación in vitro:

La liberación de principio activo desde las formulaciones de este ejemplo se evaluó según el procedimiento siguiente. La cantidad de formulación que correspondía a 9 mg de fentanilo se inyectó desde jeringas precargadas a matraces que tenían un medio de liberación precalentado usando una aguja 21G. El medio de liberación fue 100 ml de tampón fosfato pH = 7,4. Los matraces se colocaron a continuación en un horno a 37 °C y se mantuvieron con agitación horizontal a 50 rpm. A intervalos de tiempo previamente programados (2 horas, 1 día y periódicamente hasta 20 días), se recogieron 5 ml de medio de liberación, se volvieron a colocar con tampón recién preparado y se determinó la cantidad de fentanilo presente en la muestra mediante espectrofotometría UV. El perfil del fentanilo liberado desde los implantes de este ejemplo se muestra en la Figura 41. Los resultados se expresan como % de principio activo liberado desde los implantes en función del tiempo.

Como se puede observar en la Figura 35, la liberación del fentanilo se controla bien y se mantiene durante al menos 21 días cuando el disolvente usado, probablemente debido a su miscibilidad alta en agua, presenta determinadas características de polaridad, tales como un momento dipolar grande (3,7-4,5 D) y una constante dieléctrica alta (30-50), como los usados en este ejemplo.

Ejemplo 12: Uso de diferentes disolventes solubles en agua que tienen diferentes polaridades para el principio activo risperidona.

En el presente ejemplo, la composición de la formulación implantable fue la siguiente:

Formulación	Principio activo	Proporción de ácido láctico/glicólico en el polímero	Viscosidad inherente del polímero (dL/g)	Viscosidad de la solución polimérica (Pa.s)	Disolvente
A	Risperidona	50:50	0,40	2,50	Dioxano
B	Risperidona	50:50	0,40	1,08	NMP
C	Risperidona	50:50	0,40	1,12	DMSO

Las formulaciones implantables se prepararon disolviendo por completo el polímero en el disolvente y añadiendo posteriormente el principio activo en dicha solución polimérica.

Perfil de liberación in vitro:

La liberación de principio activo desde las formulaciones de este ejemplo se evaluó según el procedimiento siguiente. La cantidad de formulación que correspondía a 25 mg de risperidona se inyectó desde jeringas precargadas a matraces que tenían un medio de liberación precalentado usando una aguja 21G. El medio de liberación fue 250 ml de tampón fosfato pH = 7,4. Los matraces se colocaron a continuación en un horno a 37 °C y se mantuvieron con agitación horizontal a 50 rpm. A intervalos de tiempo previamente programados (2 horas, 1 día y periódicamente hasta 42 días), se recogieron 5 ml de medio de liberación, se volvieron a

colocar con tampón recién preparado y se determinó la cantidad de risperidona presente en la muestra mediante espectrofotometría UV. El perfil de la risperidona liberada desde los implantes de este ejemplo se muestra en la Figura 36. Los resultados se expresan como % de principio activo liberado desde los implantes en función del tiempo.

- 5 Como se puede observar en la Figura 36, la liberación de la risperidona se controla mejor cuando se usa DMSO como disolvente en lugar de dioxano. La liberación inicial es inferior en el caso del DMSO y se observaron diferencias muy significativas durante los primeros 7 días entre los disolventes ensayados. Cuando se usa DMSO, la formulación es capaz de mantener una difusión de principio activo que se mantiene durante al menos 14 días. Por otra parte, se observó una difusión continua de principio activo cuando se usó dioxano, dando como resultado así a liberaciones más rápidas y periodos de duración inferiores para el posible efecto terapéutico. Este hecho revela que la miscibilidad en agua no es la única característica del disolvente que se debe tener en cuenta con el fin de diseñar y desarrollar formulaciones implantables *in situ* inyectables. El uso de disolventes muy polares (DMSO) en lugar de otros menos polares (dioxano) induce un endurecimiento más rápido del implante y provoca por tanto una difusión inferior de principio activo durante la formación del implante.
- 15 *Niveles plasmáticos in vivo después de la administración intramuscular a conejos de Nueva Zelanda:*

Las composiciones de risperidona B y C de este ejemplo se inyectaron por vía intramuscular a conejos blancos de Nueva Zelanda que pesaban un promedio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a una dosis de 15 mg de risperidona, y la composición se colocó por vía intramuscular en la pata trasera izquierda usando una jeringa con una aguja 20G. El número total de conejos por composición fue 3. Después de la inyección, se obtuvieron los niveles plasmáticos a 0, 4 horas, 1 día, 2 días, 5 días, 7 días, 10 días y periódicamente hasta 35 días.

La cinética de los niveles plasmáticos que correspondían al resto activo de risperidona se evaluó midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles plasmáticos del resto activo de risperidona se muestra en la Figura 37. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función del tiempo, ya que la actividad terapéutica de la 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de la risperidona. Como se puede observar en esta figura, la inyección de una cantidad de composición equivalente a 15 mg de risperidona a conejos blancos de Nueva Zelanda dio como resultado niveles plasmáticos iniciales bien controlados (primeros 3 días) cuando se usaron disolventes apróticos miscibles en agua muy polares que tenían un momento dipolar de 3,7-4,5 D y una constante dieléctrica de 30-50. Esto concuerda con los resultados presentados anteriormente en lo que respecta a la liberación *in vitro* tanto de fentanilo como de risperidona donde, como se esperaba, los disolventes que presentan una liberación *in vitro* controlada y mantenida tienen la capacidad de reproducir el mismo comportamiento después de la administración *in vivo*, y provocar niveles plasmáticos iniciales controlados y mantenidos durante al menos 21 días, minimizando así las diferencias entre los niveles plasmáticos $C_{máx}$ y $C_{mín}$.

35 **Ejemplo 13: Uso de diferentes disolventes solubles en agua que tienen diferentes polaridades para el principio activo letrozol.** (no conforme a la invención)

En el presente ejemplo, la composición de la formulación implantable fue la siguiente:

Formulación	Principio activo	Proporción de ácido láctico/glicólico en el polímero	Viscosidad inherente del polímero (dL/g)	Viscosidad de la solución polimérica (Pa.s)	Disolvente
A	Letrozol	50:50	0,40	1,08	NMP
B	Letrozol	50:50	0,40	1,12	DMSO

Las formulaciones implantables se prepararon disolviendo por completo el polímero en el disolvente y añadiendo posteriormente el principio activo en dicha solución polimérica.

40 *Perfil de liberación in vitro:*

La liberación de principio activo desde las formulaciones de este ejemplo se evaluó según el procedimiento siguiente. La cantidad de formulación que correspondía a 3 mg de letrozol se inyectó desde jeringas precargadas a matraces que tenían un medio de liberación precalentado usando una aguja 21G. El medio de liberación fue 250 ml de tampón fosfato pH = 7,4. Los matraces se colocaron a continuación en un horno a 37 °C y se mantuvieron con agitación horizontal a 50 rpm. A intervalos de tiempo previamente programados (2 horas, 1 día y periódicamente hasta 31 días), se recogieron 5 ml de medio de liberación, se volvieron a colocar con tampón recién preparado y se determinó la cantidad de letrozol presente en la muestra mediante CLAR-DFL. El perfil del letrozol liberado desde los implantes de este ejemplo se muestra en la Figura 38. Los resultados se expresan como % de principio activo liberado desde los implantes en función del tiempo.

Como se puede observar en la Figura 38, y según los Ejemplos 14 y 15, la liberación del letrozol se controla bien cuando se usan disolventes miscibles en agua que tienen un momento dipolar grande (3,7-4,5 D) y una constante dieléctrica (30-50) alta, tales como NMP y DMSO, en lugar de disolventes menos polares (dioxano), presentando este último una difusión más rápida a los líquidos corporales y, por lo tanto, un endurecimiento más rápido del implante, especialmente durante la liberación inicial, reduciendo por tanto el fenómeno de difusión de principio activo.

Ejemplo 14: Estudio de la adición de un modificador del pH

Se prepararon las mismas formulaciones implantables de risperidona disolviendo por completo el polímero en el disolvente (DMSO) y dispersando posteriormente el principio activo en la solución polimérica mencionada con la adición óptima de un agente alcalino tal como hidróxido de magnesio.

Ingrediente	Cantidad (mg)	
	Sin agente alcalino	Con agente alcalino
Polímero de PLGA	100	100
Risperidona	25	25
Dimetilsulfóxido (disolvente)	233,3	233,3
Hidróxido de magnesio	—	8,3

El polímero corresponde a un polímero láctico/glicólico 50:50 de viscosidad inherente 0,40 dL/g.

Niveles plasmáticos in vivo después de la administración intramuscular a conejos de Nueva Zelanda

Las composiciones de risperidona de este ejemplo se inyectaron por vía intramuscular a conejos blancos de Nueva Zelanda que pesaban un promedio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a una dosis de 15 mg de risperidona y la composición se colocó por vía intramuscular en la pata trasera izquierda usando una jeringa con una aguja 20G. El número total de conejos fue 2. Después de la inyección, se obtuvieron los niveles plasmáticos a 0, 4 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 10 días, 14 días, 17 días, 21 días, 24 días, 28 días, 31 días, 35 días, 38 días y 42 días.

La cinética de los niveles plasmáticos que correspondían al resto activo de risperidona se evaluó midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles plasmáticos del resto activo de risperidona se muestra en la Figura 39. Los resultados se expresan como la suma de los niveles de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función del tiempo, ya que la actividad terapéutica de la 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de la risperidona. Como se muestra en la figura mencionada, la inyección de una cantidad de formulación que correspondía a 15 mg de risperidona a conejos blancos de Nueva Zelanda dio como resultado niveles plasmáticos iniciales a partir de las 4 horas posteriores a la administración hasta al menos 23 días. Sin embargo, mediante el uso de un agente alcalino en la matriz polimérica, se consiguen niveles plasmáticos más mantenidos a partir de las 4 horas posteriores a la administración y una prolongación del tiempo en el que se consiguen niveles plasmáticos de risperidona terapéuticos hasta al menos 32 días.

Ejemplo 15: Estudio del efecto de la esterilización por irradiación.

En el presente ejemplo, la composición de las formulaciones implantables de risperidona fue la siguiente, manteniendo siempre las mismas cantidades de principio activo, polímero y disolvente.

Formulación	Irradiación (kGy)	Proporción de ácido láctico/glicólico en el polímero	Peso molecular medio del polímero (g/mol)	Viscosidad inherente del polímero (dL/g)	Viscosidad de la solución polimérica (Pa.s)	Disolvente
A	0	50:50	27.020	0,25-0,43	1,62	DMSO
B	10	50:50	23.839	0,25-0,43	1,30	DMSO
C	15	50:50	22.182	0,25-0,43	1,00	DMSO
D	25	50:50	20.991	0,25-0,43	0,81	DMSO

E	0	50:50	39.708	0,25-0,58	6,16	DMSO
F	15	50:50	30.985	0,25-0,48	2,66	DMSO
G	25	50:50	27.891	0,25-0,48	1,78	DMSO

Las formulaciones implantables se prepararon mediante reconstitución directa de los contenidos de 2 jeringas precargadas, una primera con una mezcla de polímero y risperidona, y una segunda con el disolvente. Las jeringas se conectaron.

5 La jeringa que contenía polímero más mezclas de risperidona se esterilizó mediante irradiación β en el intervalo de 5-25 kGy. Como se muestra en la tabla, se probaron dos polímeros diferentes, uno siendo un polímero 50:50 con un peso molecular medio de 27 020 g/mol, no irradiado o irradiado a 10, 15 o 25 kGy (Formulaciones A-D), y el otro siendo un polímero con un peso molecular medio de 39 708 g/mol, no irradiado o irradiado a 15 o 25 kGy (Formulaciones E-G).

10 Las Formulaciones A y E recibieron irradiaciones de esterilización que generaron diferentes composiciones debido a las pérdidas en el peso molecular del polímero durante el procedimiento. Sin embargo, la viscosidad inherente resultante no fue inferior a 0,25 dL/g en ningún caso, y la viscosidad de la solución polimérica se mantuvo en el intervalo de 0,26-6,77 Pa.s, este intervalo se estudió previamente y se encontró adecuado para esta clase de formulaciones implantables de liberación prolongada (Ejemplo 9).

Perfil de liberación in vitro:

15 La liberación de principio activo desde las composiciones de este ejemplo se evaluó según el procedimiento siguiente. La cantidad de formulación que correspondía a 25 mg de risperidona se inyectó desde jeringas precargadas a matraces que tenían un medio de liberación precalentado usando una aguja 21G. El medio de liberación fue 250 ml de tampón fosfato pH = 7,4. Los matraces se colocaron a continuación en un horno a 37 °C y se mantuvieron con agitación horizontal a 50 rpm. A intervalos de tiempo previamente programados
20 (2 horas, 1 día y periódicamente hasta 28 días), se recogieron 5 ml de medio de liberación, se volvieron a colocar con tampón recién preparado y se determinó la cantidad de risperidona presente en la muestra mediante espectrofotometría UV. El perfil de la risperidona liberada desde los implantes de este ejemplo se muestra en la Figura 40 y la Figura 41. Los resultados se expresan como % de principio activo liberado desde los implantes en función del tiempo.

25 Como se puede observar en la Figura 46, la liberación de la risperidona desde la misma formulación, no irradiada (composición A) o irradiada a diferentes niveles (composiciones B, C y D) en el intervalo de 5-25 kGy, dio como resultado perfiles muy similares porque la viscosidad inherente del polímero y la viscosidad de la solución polimérica seguían estando en el intervalo preferido de 0,25-0,48 dL/g y 0,20 a 7 Pa.s, respectivamente. La Figura 41 muestra cómo el otro polímero con un peso molecular superior (39 708 g/mol)
30 (composición E), que presenta un perfil de liberación ligeramente más lento, una vez que se irradia (composiciones F y G) presenta un perfil de liberación similar al del polímero de peso molecular inferior no irradiado (composición A), debido a la pérdida de peso molecular durante el procedimiento de esterilización, que conduce a una composición con una viscosidad inherente del polímero y una viscosidad de la solución polimérica comprendidas en los intervalos preferidos.

Niveles plasmáticos in vivo después de la administración intramuscular a conejos de Nueva Zelanda:

Las composiciones de risperidona A, B, C, D y G de este ejemplo se inyectaron por vía intramuscular a conejos blancos de Nueva Zelanda que pesaban un promedio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a una dosis de 15 mg de risperidona, y la composición se colocó por vía intramuscular en la pata trasera izquierda usando una jeringa con una aguja 20G. El número total de conejos por composición fue 3. Después de la inyección, se
40 obtuvieron los niveles plasmáticos a 0, 4 horas, 1 día, 2 días, 5 días, 7 días, 10 días y periódicamente hasta 28 días.

La cinética de los niveles plasmáticos que correspondían al resto activo de risperidona se evaluó midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles plasmáticos del resto activo de risperidona se muestra en la Figura 42 y la Figura 43. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función del
45 tiempo, ya que la actividad terapéutica de la 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de la risperidona. Como se puede observar en estas figuras, la inyección de una cantidad de composición equivalente a 15 mg de risperidona a conejos blancos de Nueva Zelanda dio como resultado niveles plasmáticos muy similares, como se podía predecir, ya que el comportamiento *in vitro* era muy similar después de la irradiación.
50 Las Figuras 42 y 43 no revelaron cambios importantes en los niveles plasmáticos del resto activo de risperidona cuando se irradió una formulación que comprendía un polímero de peso molecular medio de 27 020 g/mol a 10, 15 y 25 kGy, porque los parámetros esenciales, tales como la viscosidad inherente del polímero y la

viscosidad de la solución polimérica, siguen estando comprendidos en los intervalos preferidos determinados previamente de 0,25-0,48 dL/g y 0,20 a 7 Pa.s, respectivamente.

Un polímero de peso molecular superior (39 708 g/mol), con una viscosidad inherente fuera del intervalo preferible (0,58 dL/g), una vez que se irradia a 25 kGy (ya que los polímeros de peso molecular superior sufrieron pérdidas superiores de peso molecular proporcionales durante la irradiación), condujo a un polímero con una viscosidad inherente en el intervalo preferido y a una viscosidad aún adecuada de la solución polimérica de 1,78 dL/g. El polímero de peso molecular superior, después de la irradiación a 25 kGy, resultó ser extremadamente similar al polímero de peso molecular inferior (27 020 g/mol) no irradiado, permitiendo de ese modo sistemas implantables de liberación prolongada adecuados y presentando un comportamiento *in vivo* (perfil de los niveles plasmáticos) muy similar al observado en la Figura 43.

Ejemplo 16: Estudios de reconstitución de las formulaciones.

Se prepararon formulaciones implantables de risperidona con la composición siguiente:

Componente	Cantidad (mg)
Polímero de PLGA	50
Risperidona	25
Dimetilsulfóxido (disolvente)	166,7

El polímero corresponde a un polímero láctico/glicólico 50:50 de viscosidad inherente 0,40 dL/g.

La risperidona seleccionada para las composiciones de este ejemplo presentó una distribución habitual del tamaño de las partículas entre 25-225 micrómetros (un máximo del 10 % de las partículas de principio activo con un tamaño de partícula menor a 15 micrómetros y un máximo del 10 % es mayor a 225 micrómetros). Se aplicaron tres procedimientos diferentes para reconstituir la composición:

A) Vial. La solución polimérica se preparó pesando las cantidades apropiadas de polímero y disolvente y mezclándolos mediante agitación con formación de vórtice hasta que el polímero se disolvió completamente en el disolvente. A continuación, se añadió la cantidad apropiada de risperidona a la solución polimérica y se obtuvo una suspensión homogénea mediante agitación con formación de vórtice.

B) Jeringas. La risperidona, el polímero y el disolvente se pesaron independientemente en jeringas de vidrio. La solución polimérica se preparó a continuación conectando las jeringas correspondiente mediante un conector de fluidos de modo que el disolvente se movió de la jeringa que lo contenía a la jeringa que contenía el polímero y haciendo a continuación varios ciclos hacia delante y hacia atrás de una jeringa a la otra empujando los émbolos correspondientes. Una vez que el polímero se había disuelto completamente en el disolvente, se conectó la tercera jeringa que contenía la risperidona y a continuación se obtuvo una suspensión homogénea realizando varios ciclos adicionales.

C) Liofilización. El polímero y la risperidona se liofilizaron en una jeringa de vidrio precargada y el disolvente se colocó en una segunda jeringa. Las jeringas se conectaron mediante un conector de fluidos, a continuación se movió el disolvente a la jeringa que contenía la mezcla liofilizada de polímero-risperidona y, por último, se repitieron varios ciclos hacia delante y hacia atrás hasta que se consiguió una suspensión homogénea.

Los procedimientos de preparación B y C también se pueden llevar a cabo mediante la conexión directa de jeringas que usan jeringas Luer hembra-macho.

Perfil de liberación *in vitro*:

La risperidona liberada de las formulaciones que correspondían a los 3 procedimientos se evaluó según el procedimiento siguiente: la cantidad de formulación que correspondía a 25 mg de risperidona se inyectó desde jeringas precargadas a matraces usando una aguja 21G, seguido de la adición con cuidado de un medio de liberación precalentado. El medio de liberación fue 250 ml de tampón fosfato pH = 7,4. Los matraces se colocaron a continuación en un horno a 37 °C y se mantuvieron con agitación horizontal a 50 rpm. A intervalos de tiempo previamente programados (2 horas, 1 día, 3 días, 7 días, 10 días, 14 días, 17 días, 21 días, 24 días, 28 días, 31 días y 35 días), se recogieron 5 ml de medio de liberación, se volvieron a colocar con tampón recién preparado y se determinó la cantidad de risperidona presente en la muestra mediante espectrofotometría UV.

El perfil de la risperidona liberada desde los implantes de este ejemplo se muestra en la Figura 44. Los resultados se expresan como % de risperidona liberada desde los implantes en función del tiempo. Como se puede observar en la Figura 44, el perfil de liberación de las formulaciones implantables preparadas mediante los tres procedimientos diferentes fue el mismo durante las primeras 2 semanas. Sin embargo, después de

14 días, el procedimiento de preparación A (vial) dio como resultado una velocidad de liberación ligeramente más lenta, probablemente debido a la porosidad superior de los implantes formados mediante los otros 2 procedimientos por el aire introducido en la formulación durante el procedimiento de reconstitución.

Niveles plasmáticos in vivo después de la administración intramuscular a conejos de Nueva Zelanda

- 5 Las composiciones de risperidona de este ejemplo se inyectaron por vía intramuscular a conejos blancos de Nueva Zelanda que pesaban un promedio de 3 kg. La cantidad inyectada correspondió a una dosis de 15 mg de risperidona y la composición se colocó por vía intramuscular en la pata trasera izquierda usando una jeringa con una aguja 20G. El número total de conejos fue 2. Después de la inyección, se obtuvieron los niveles plasmáticos a 0, 4 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 10 días, 14 días, 17 días, 21 días, 24 días, 28 días, 31 días, 35 días, 38 días y 42 días.

10 La cinética de los niveles plasmáticos que correspondían al resto activo de risperidona se evaluó midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles plasmáticos del resto activo de risperidona se muestra en la Figura 45. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función del tiempo, ya que la actividad terapéutica de la 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de la risperidona. Como se puede observar en la figura mencionada, la inyección de una cantidad de formulación que correspondía a 15 mg de risperidona a conejos blancos de Nueva Zelanda dio como resultado niveles plasmáticos iniciales a partir de las 4 horas posteriores a la administración y hasta al menos 28 días. Los procedimientos que consisten en la reconstitución de una formulación precargada en diferentes envases mezclándolos (Procedimientos B y C) generaron niveles plasmáticos iniciales ligeramente superiores. Esto podía deberse a la porosidad superior, y por consiguiente la difusión inicial superior, de las formulaciones implantables preparadas mediante estos dos procedimientos en comparación con el Procedimiento A (preparación en un vial). Este hecho también podría ser el motivo de sus niveles plasmáticos superiores durante la primera semana después de la administración.

Niveles plasmáticos in vivo después de la administración intramuscular a perros Beagle

- 25 Las formulaciones de risperidona de este ejemplo también se inyectaron por vía intramuscular a perros Beagle que pesaban un promedio de 10 kg. La cantidad inyectada correspondió a una dosis de 25 mg de risperidona y la composición se colocó por vía intramuscular en la pata trasera izquierda usando una jeringa con una aguja 20G. El número total de perros fue 3. Después de la inyección, se obtuvieron los niveles plasmáticos a 0, 4 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 10 días, 14 días, 17 días, 21 días, 24 días, 28 días, 31 días, 35 días, 38 días y 42 días.

30 La cinética de los niveles plasmáticos que correspondían al resto activo de risperidona se evaluó midiendo tanto la risperidona como su metabolito activo 9-OH-risperidona en las muestras de plasma. El perfil de los niveles plasmáticos del resto activo de risperidona se muestra en la Figura 46. Los resultados se expresan como la suma de las concentraciones de risperidona más 9-OH-risperidona (ng/ml) en función del tiempo, ya que la actividad terapéutica de la 9-OH-risperidona es sustancialmente equivalente a la de la risperidona. Como se puede observar en la figura mencionada, la inyección de una cantidad de formulación que correspondía a 25 mg de risperidona a perros Beagle dio como resultado niveles plasmáticos iniciales bien controlados y a niveles similares y mantenidos hasta al menos 35 días usando diferentes procedimientos de preparación, tales como la elaboración previa de solución polimérica seguida de la adición de principio activo (vial, procedimiento A) o mediante la reconstitución partiendo de componentes sólidos (jeringas, procedimiento B).

Conclusiones

Los experimentos anteriores demuestran indudablemente que, en una composición de depósito inyectable destinada a liberar un principio activo contenido en la misma, la liberación inmediata inicial de principio activo se puede controlar satisfactoriamente controlando al menos uno de los factores siguientes:

- 45
- la viscosidad de la solución polimérica;
 - la viscosidad intrínseca o inherente (η_{inh}) del polímero; y
 - la solubilidad en agua del principio activo.

50 Al controlar adecuadamente al menos uno de estos factores, la liberación del principio activo desde el implante se puede controlar con precisión durante al menos los primeros 14 días y hasta 6 meses después de una única administración. Por lo tanto, las composiciones inyectables de la invención pueden formar una suspensión/disolución/dispersión en una solución polimérica biodegradable y biocompatible que se puede administrar por vía parenteral, por ejemplo, mediante una jeringa y una aguja, y que solidifica dentro del cuerpo por difusión del disolvente, formando de ese modo el implante.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de una composición de depósito inyectable que comprende las etapas de:
 - 5 a) mezclar un polímero biocompatible, que es un copolímero a base de ácido láctico más ácido glicólico que tiene una proporción de monómero de ácido láctico a glicólico en el intervalo de 48:52 a 100:0 y una viscosidad inherente en el intervalo de 0,25-0,48 dl/g, medida a 25 °C a una concentración del 0,1 % en cloroformo, con un principio activo que tiene una solubilidad en agua inferior a 2 mg/ml que se selecciona de entre el grupo que consiste en fentanilo y risperidona, y a continuación
 - 10 b) mezclar la mezcla obtenida en la etapa a) con un disolvente miscible en agua que tiene un momento dipolar de aproximadamente 3,7-4,5 D y una constante dieléctrica de entre 30 y 50, donde la viscosidad de la solución polimérica que comprende el polímero y el disolvente, medida a 25 °C, se ajusta al intervalo de entre 0,50 y 3,0 Pa.s.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, donde el disolvente es DMSO.
3. El procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, donde el principio activo es risperidona.
- 15 4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además la etapa de añadir a la composición un agente modificador del pH poco soluble en agua.
5. El procedimiento según la reivindicación 4, donde el agente modificador del pH poco soluble en agua es $Mg(OH)_2$ en una proporción molar de principio activo: $Mg(OH)_2$ entre 2:3 y 2:5.
- 20 6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 anteriores, donde la composición se esteriliza.
7. El procedimiento según la reivindicación 6, donde la esterilización se lleva a cabo esterilizando al menos uno del principio activo y el polímero biocompatible mediante irradiación en el intervalo de 5-25 kGy.
8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el principio activo y el polímero biocompatible se proporcionan en un primer envase y el disolvente miscible en agua se proporciona en un segundo envase independiente, donde los contenidos de ambos envases se mezclan cuando se requiera.
- 25 9. El procedimiento según la reivindicación 8, donde al menos uno del primero y el segundo envase es una jeringa, un vial, un dispositivo o un cartucho, sean desechables o no.
10. El procedimiento según la reivindicación 9, donde los envases son jeringas que se pueden conectar mediante un dispositivo conector o mediante una rosca directa.
- 30 11. El procedimiento según la reivindicación 10, donde la mezcla de los contenidos de la primera y la segunda jeringa se realiza moviendo hacia delante y hacia atrás los émbolos de las jeringas.

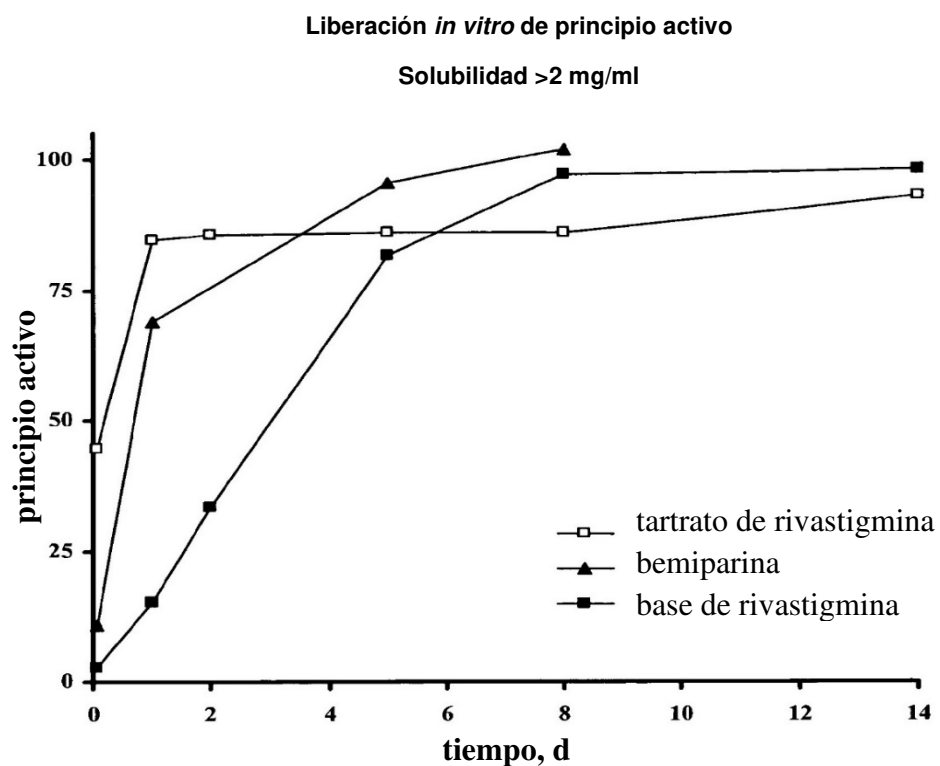


Figura 1

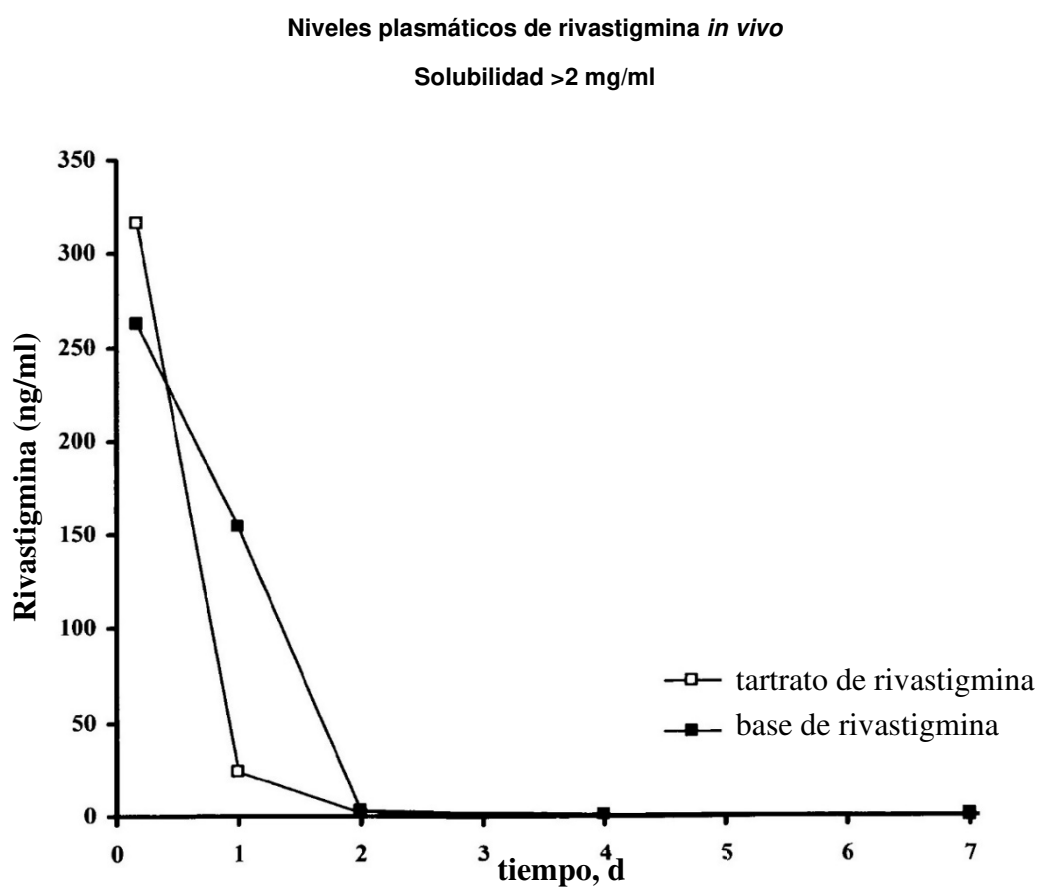


Figura 2

Liberación *in vitro* de principio activo

Solubilidad <2 mg/ml

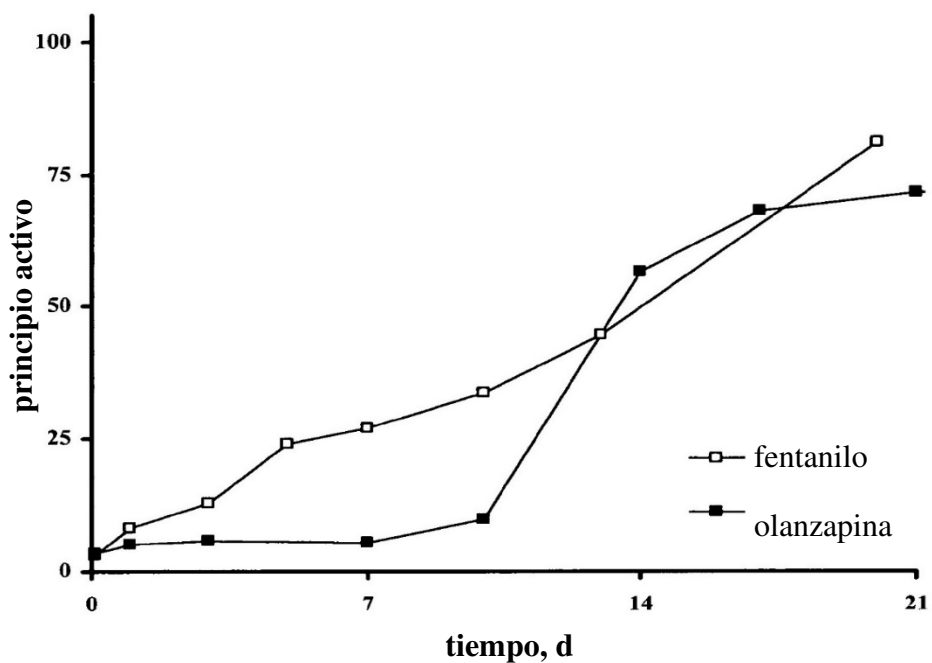


Figura 3 Liberación *in vitro* de principio activo

Solubilidad <2 mg/ml

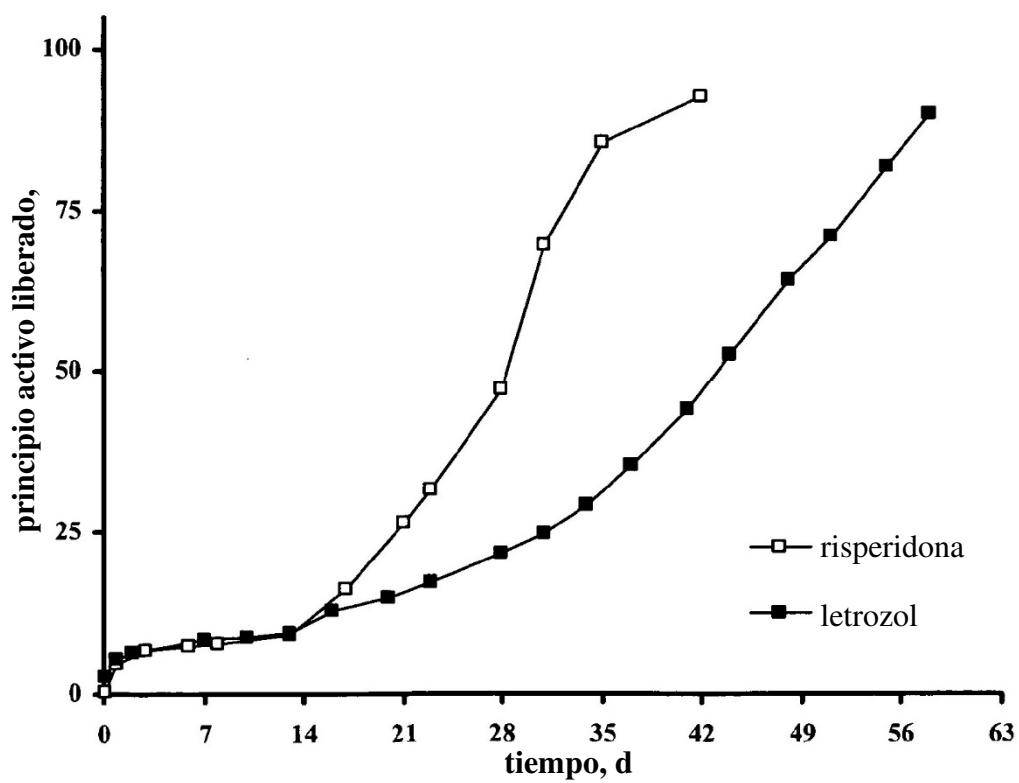


Figura 4

Niveles plasmáticos de risperidona *in vivo*

Solubilidad <2 mg/ml

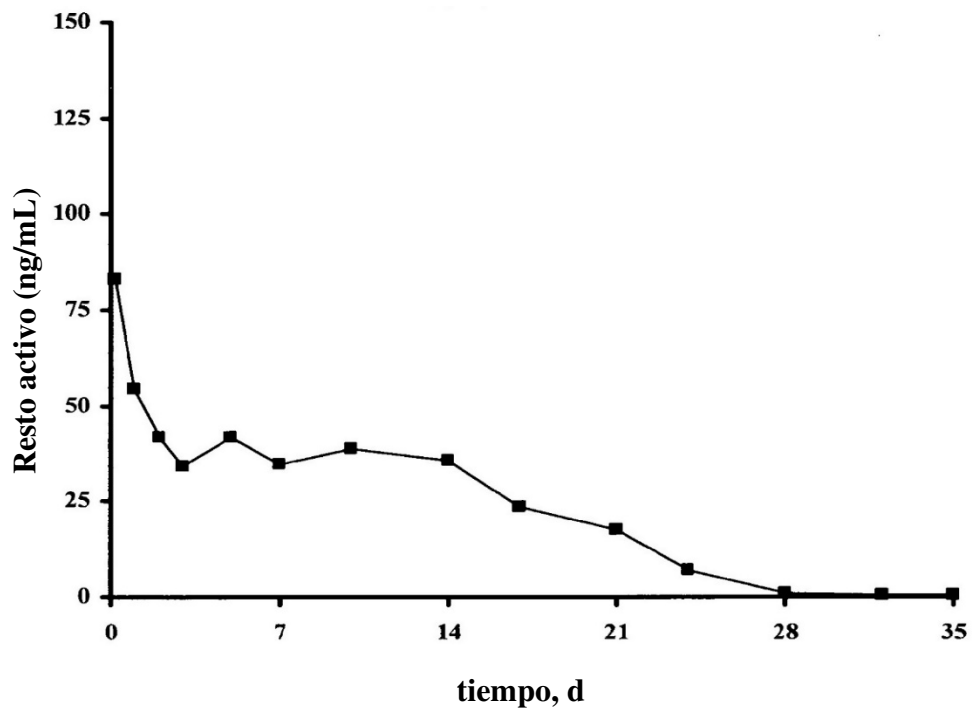


Figura 5

Niveles plasmáticos de letrozol *in vivo*

Solubilidad <2 mg/ml

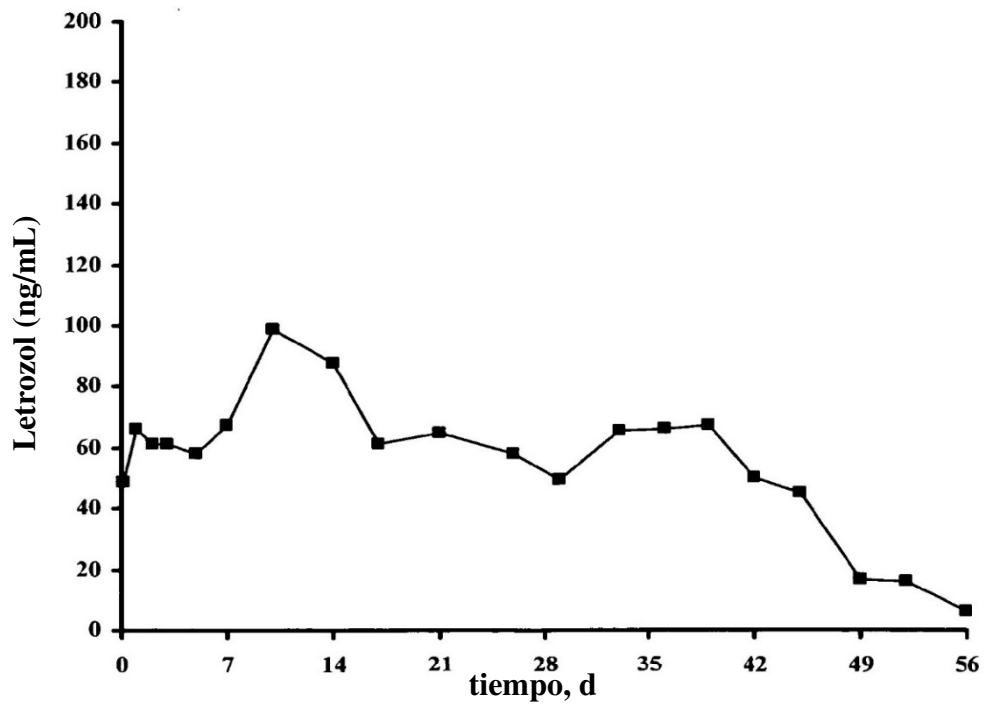


Figura 6

Niveles plasmáticos de fentanilo *in vivo*

Solubilidad <2 mg/ml

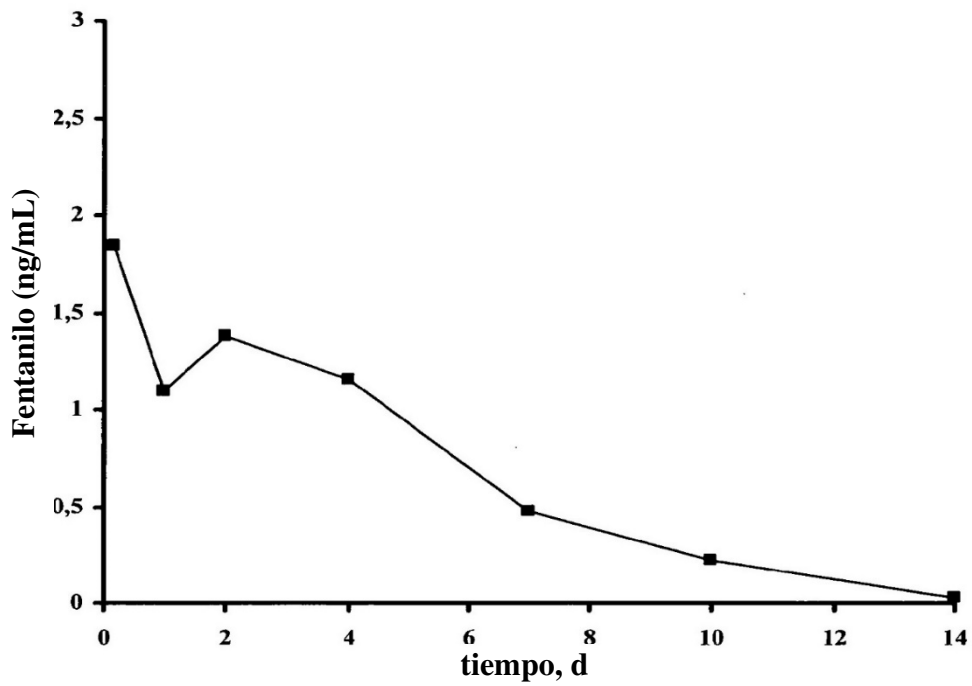


Figura 7

Niveles plasmáticos de olanzapina *in vivo*

Solubilidad <2 mg/ml

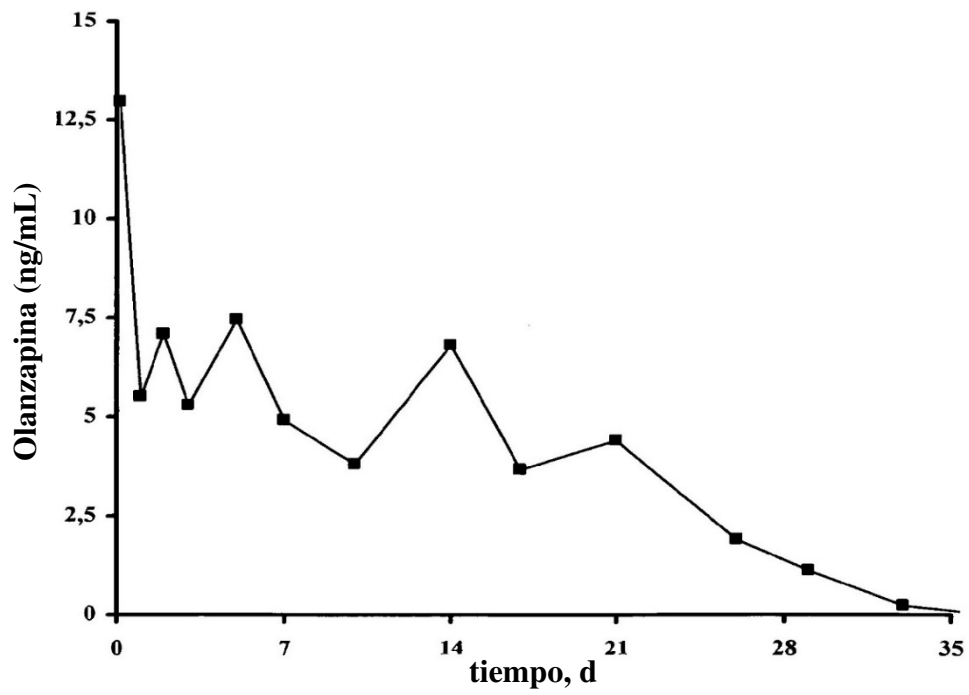


Figura 8

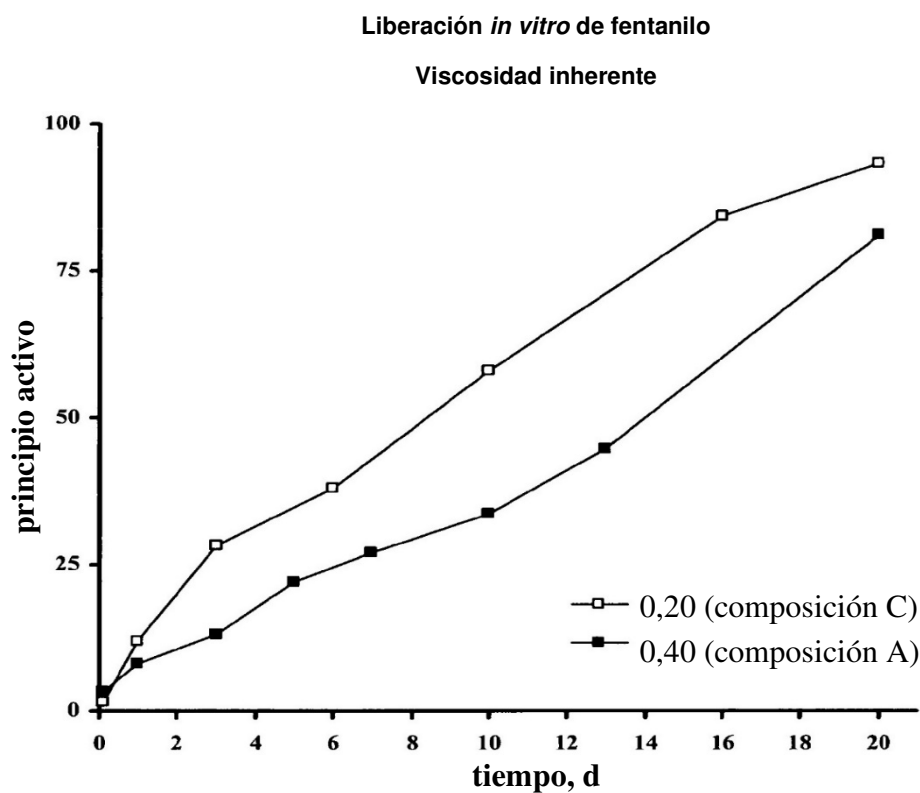


Figura 9

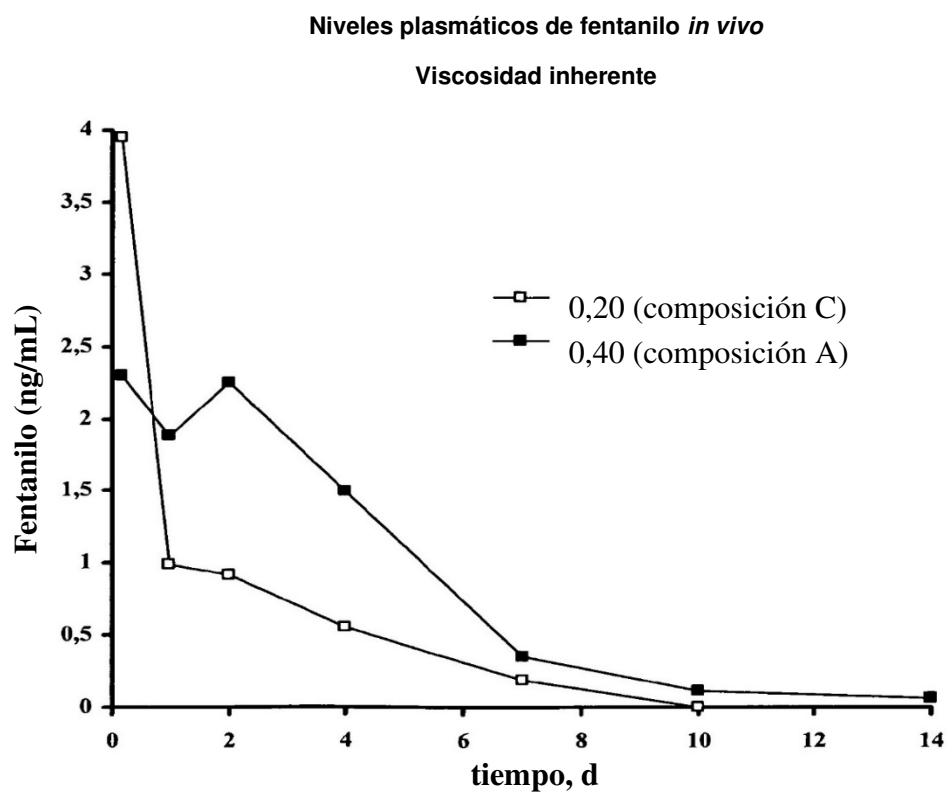


Figura 10

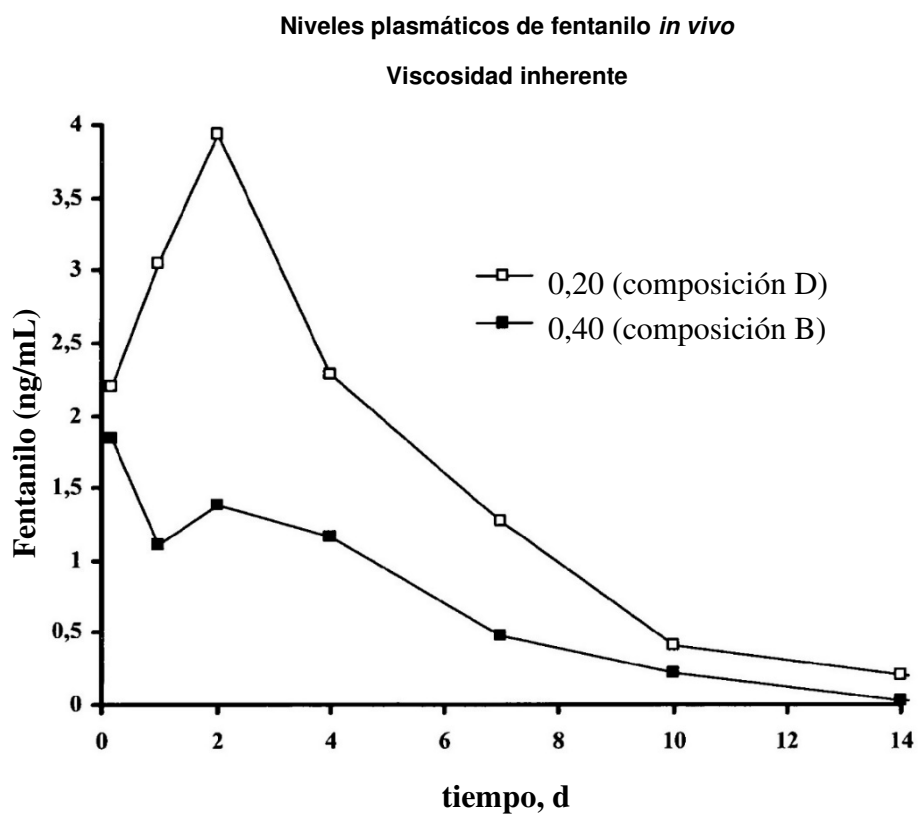


Figura 11

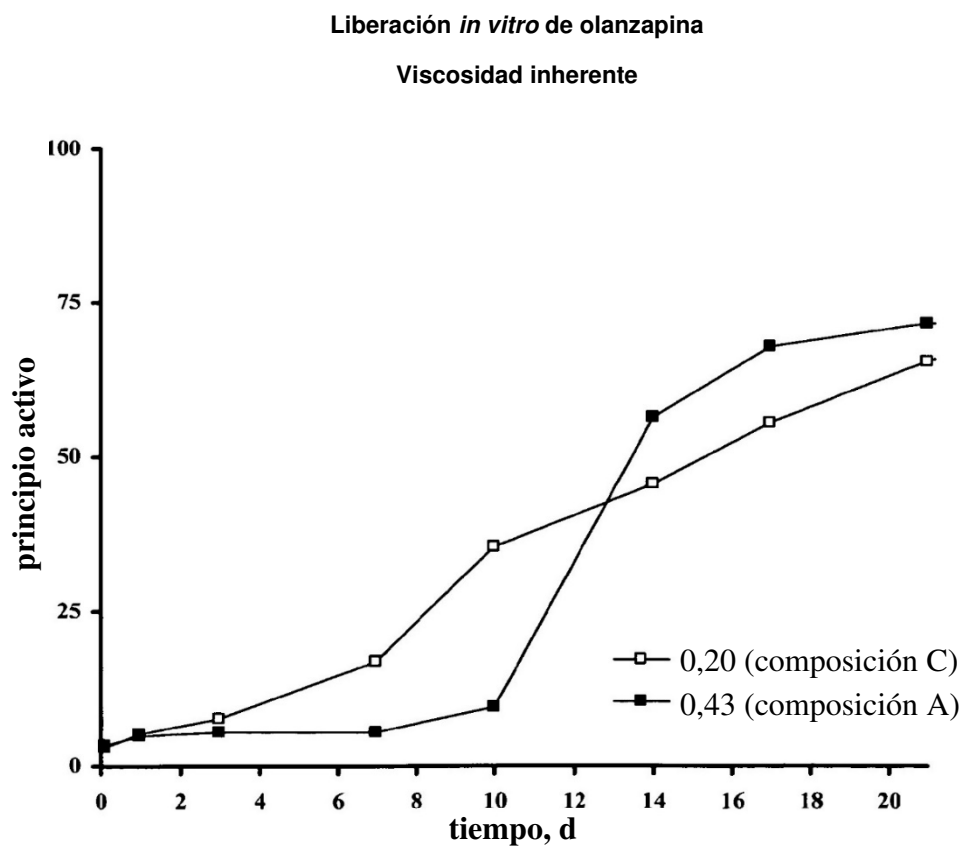


Figura 12

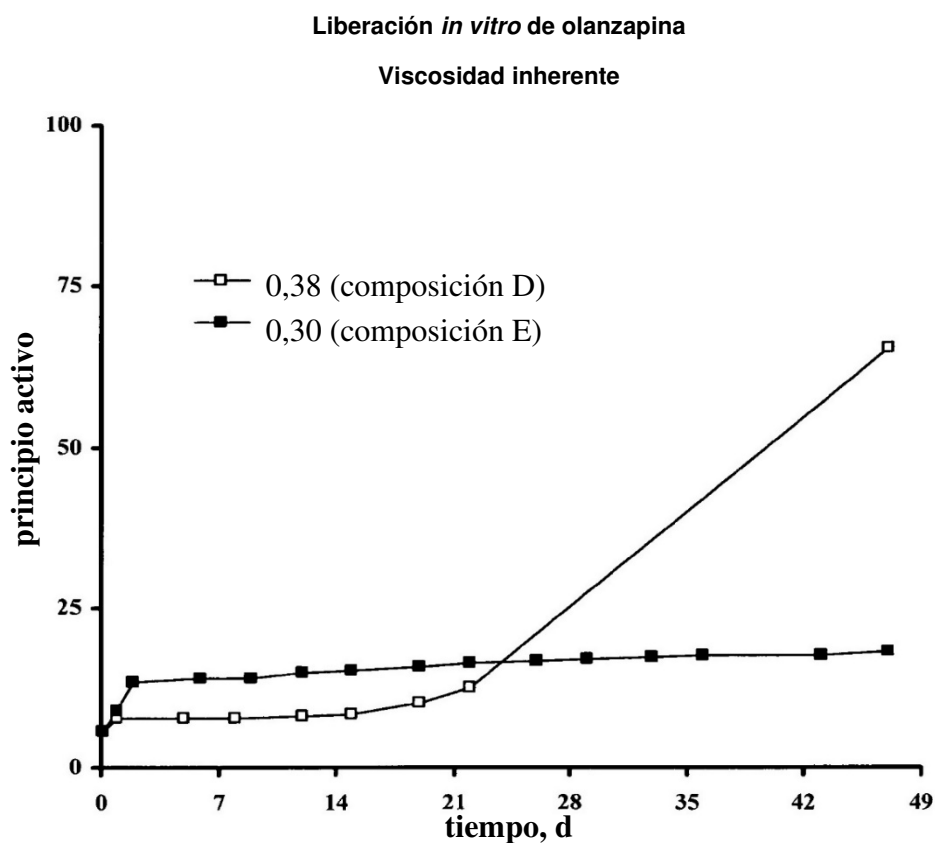


Figura 13

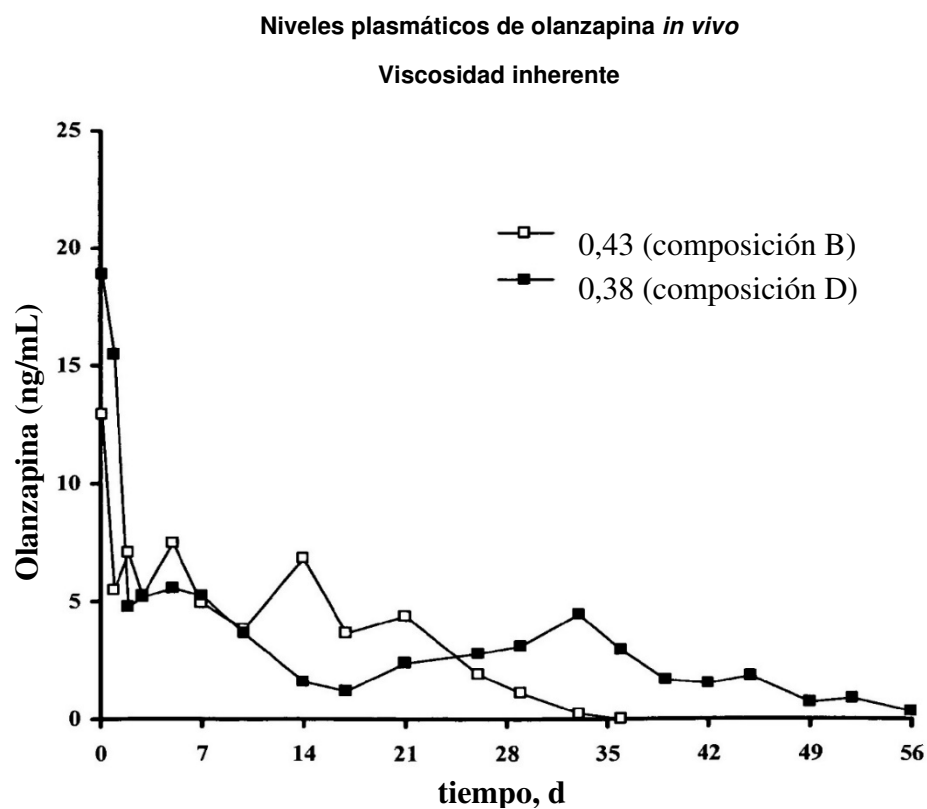


Figura 14

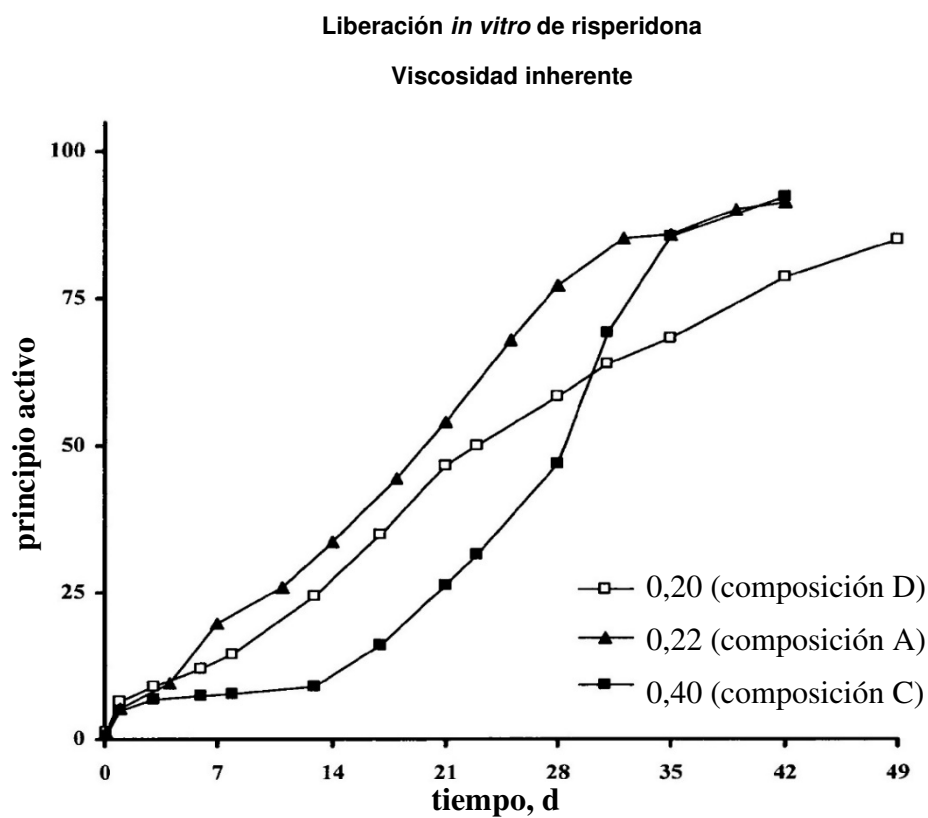


Figura 15

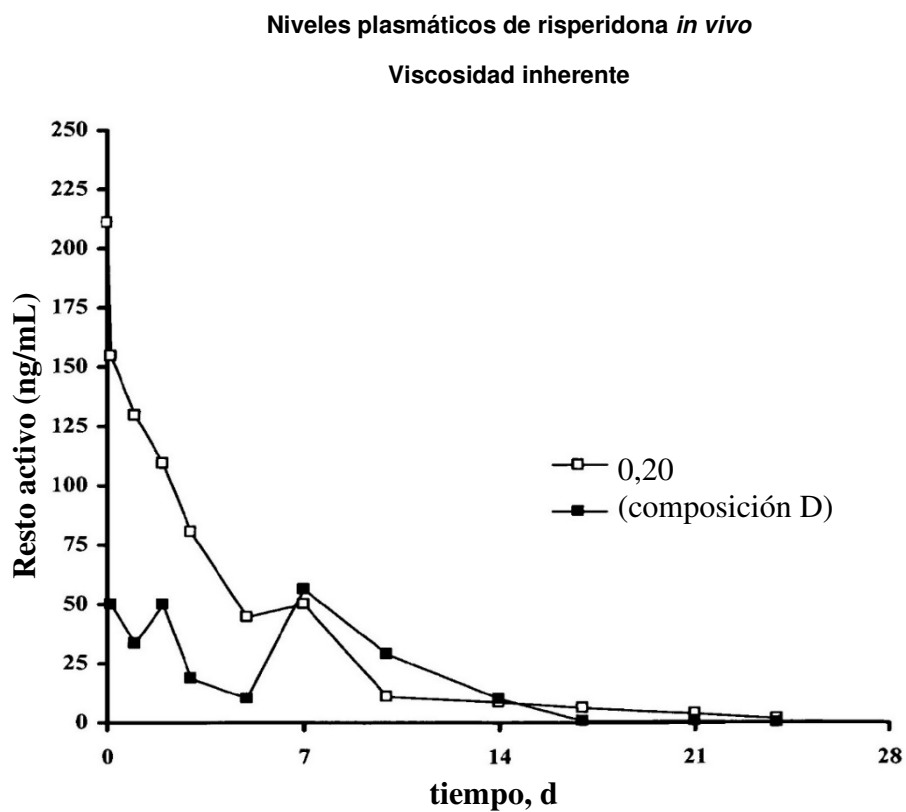


Figura 16

Niveles plasmáticos de risperidona *in vivo*

Viscosidad inherente

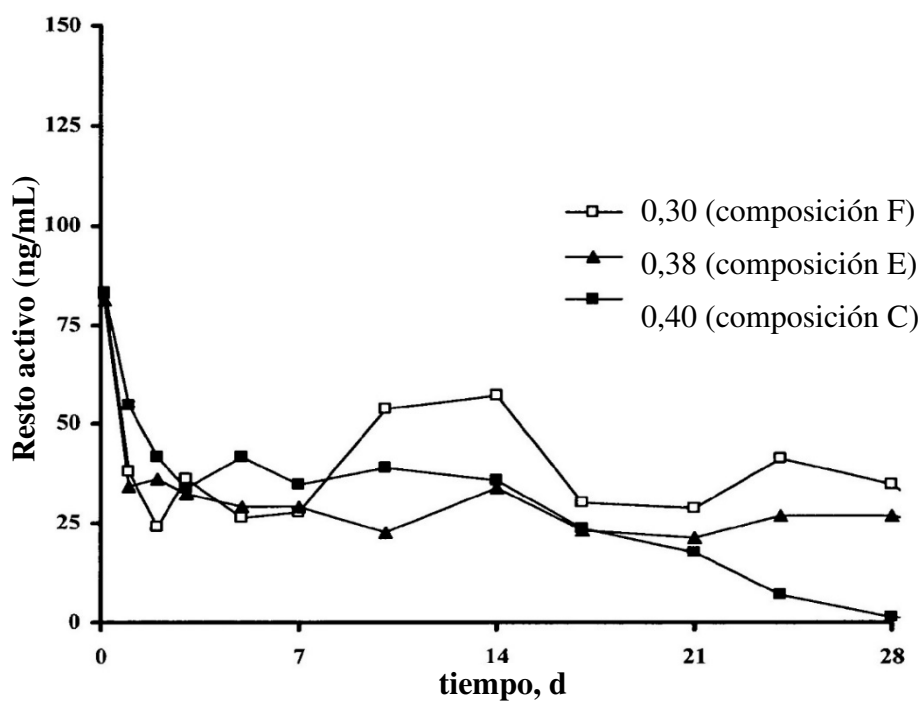


Figura 17

Liberación *in vitro* de letrozol

Viscosidad inherente

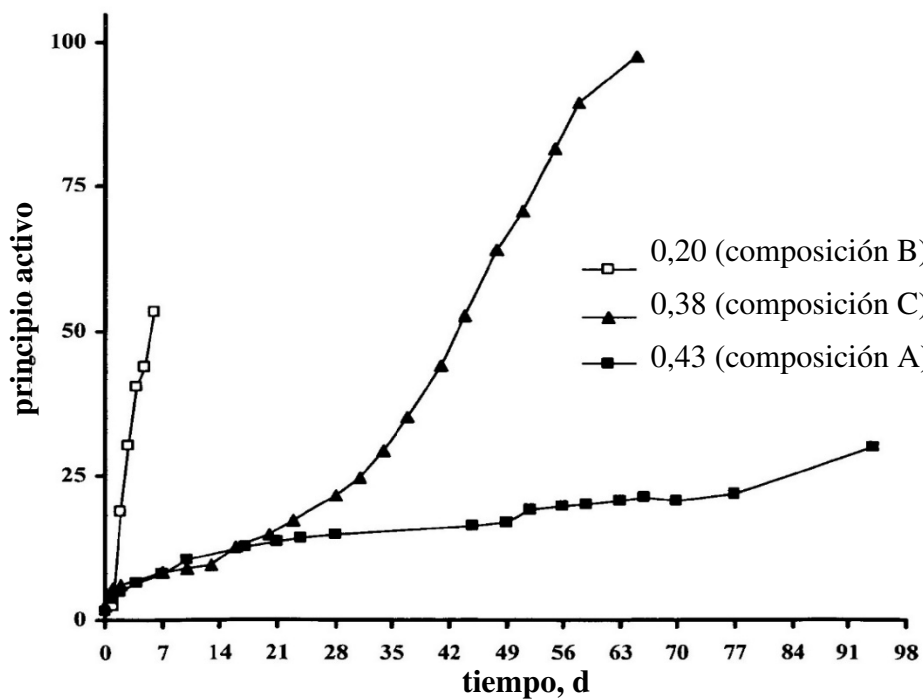


Figura 18

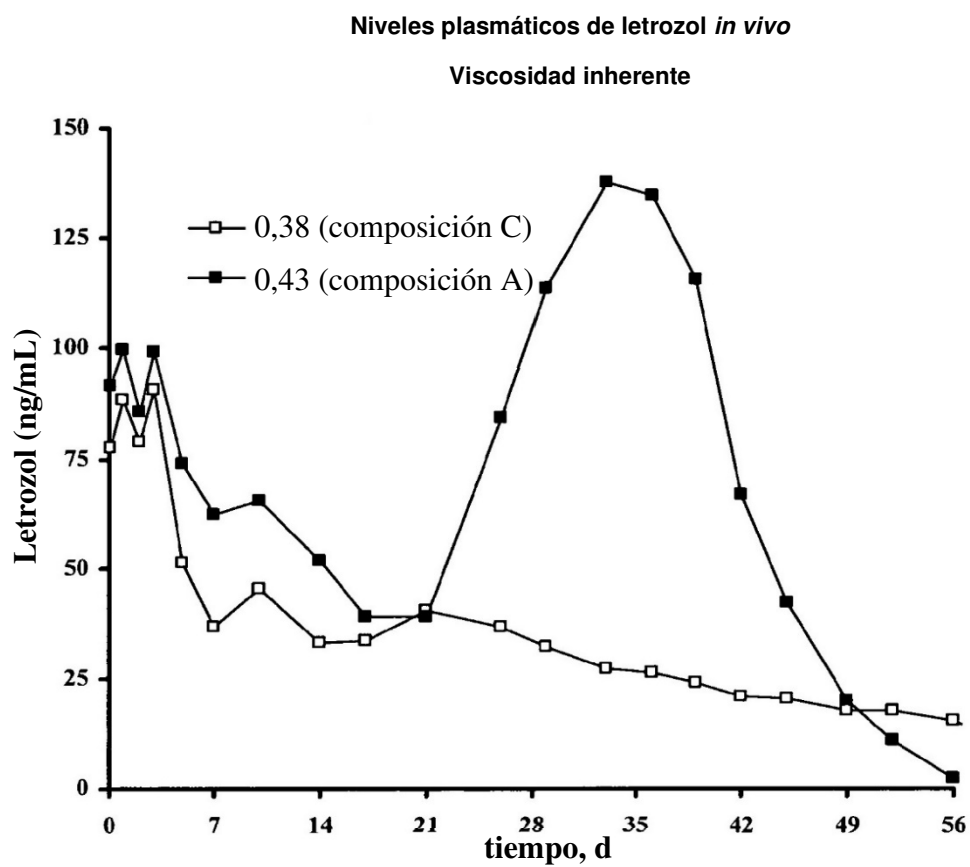


Figura 19

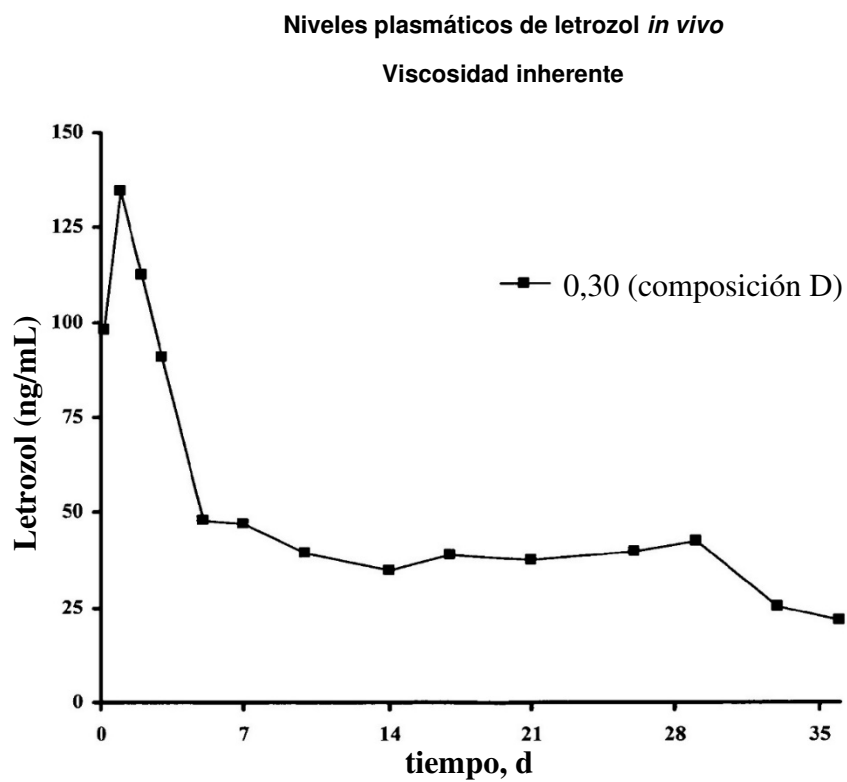


Figura 20

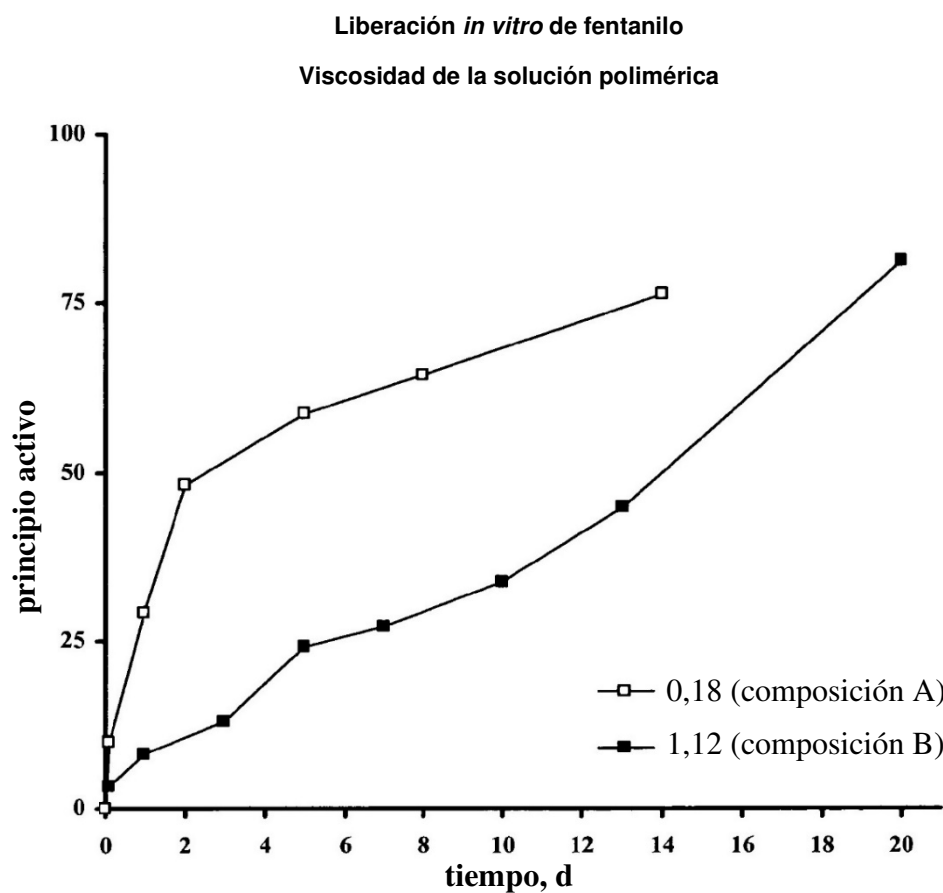


Figura 21

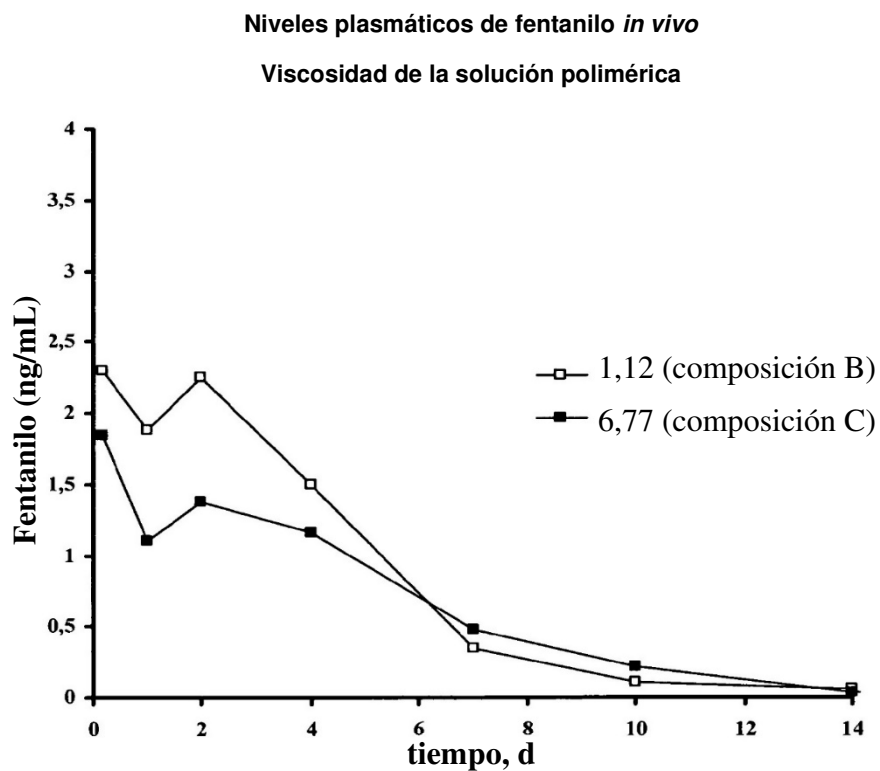


Figura 22

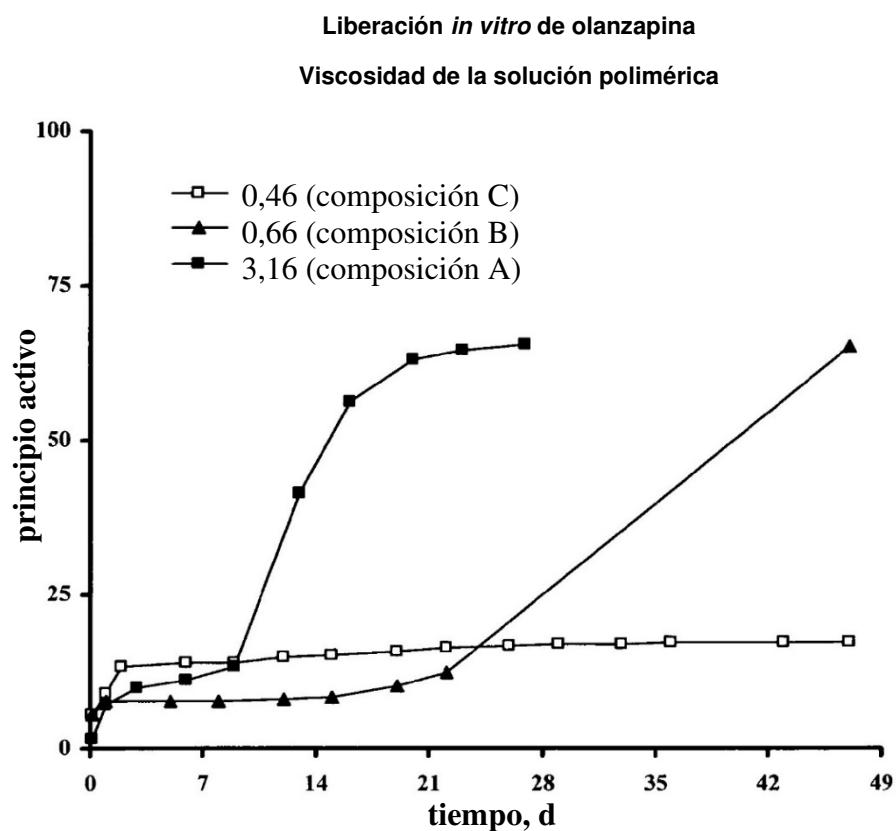


Figura 23

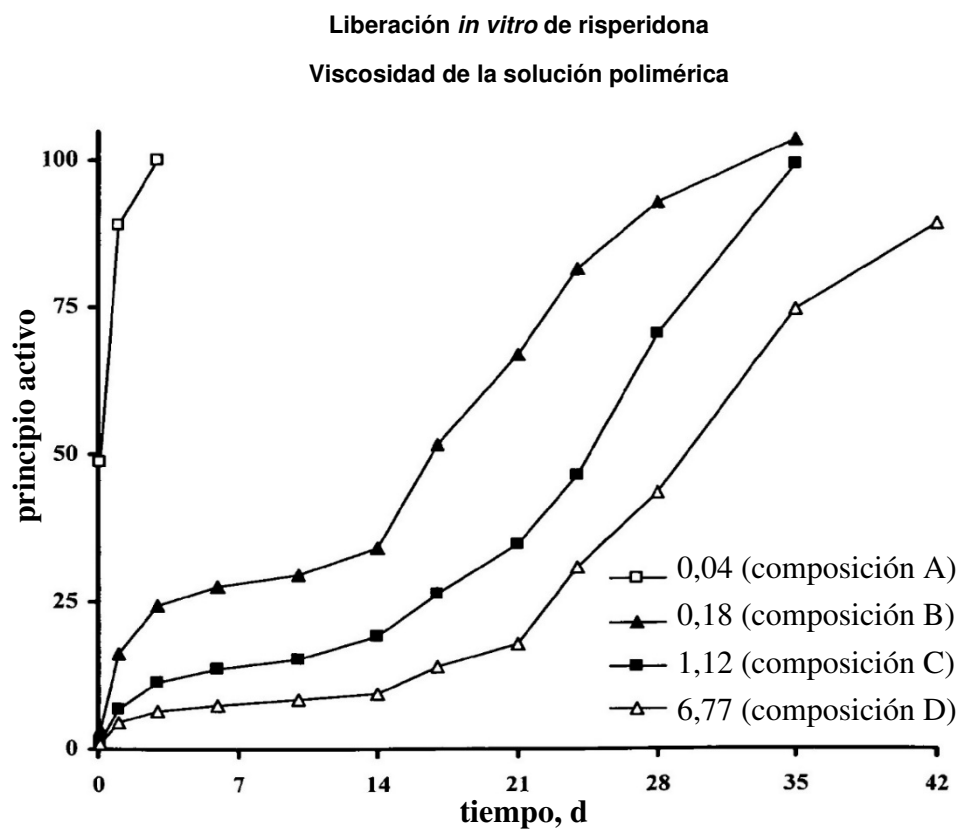


Figura 24

Niveles plasmáticos de risperidona *in vivo*

Viscosidad de la solución polimérica

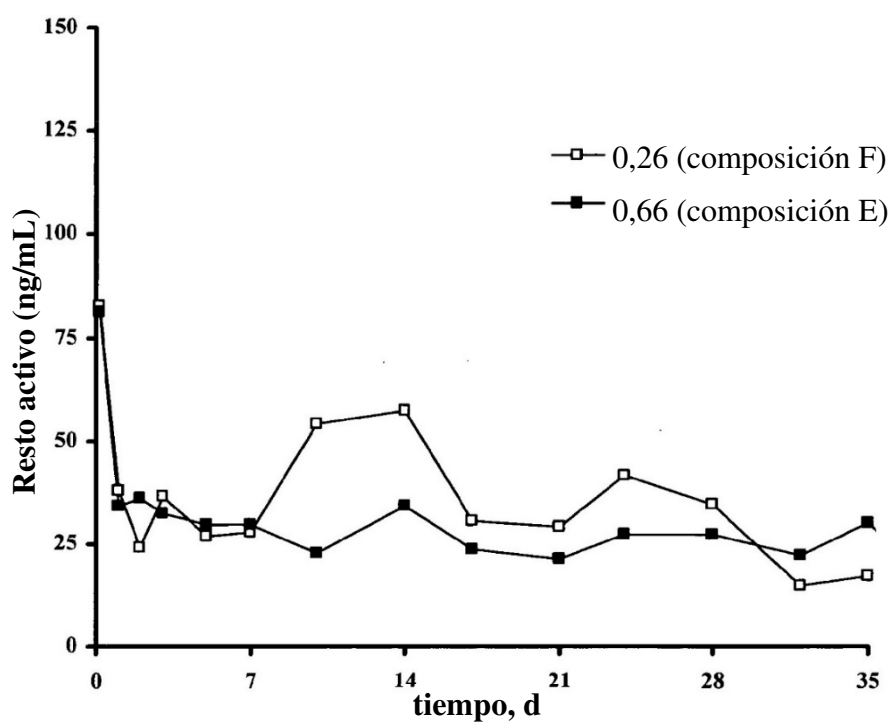


Figura 25

Niveles plasmáticos de risperidona *in vivo*

Viscosidad de la solución polimérica

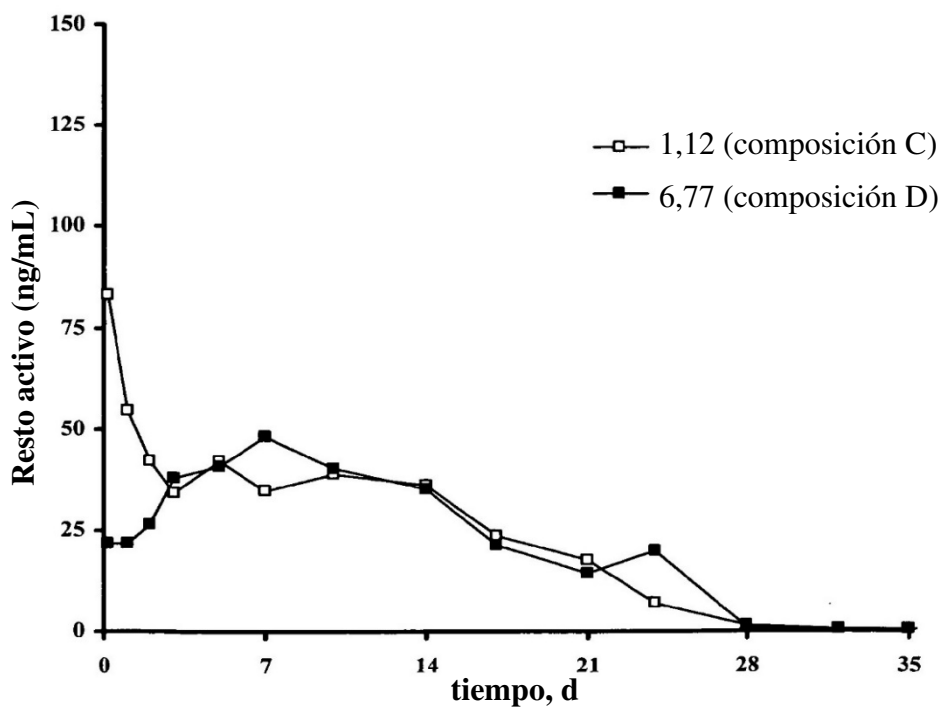


Figura 26

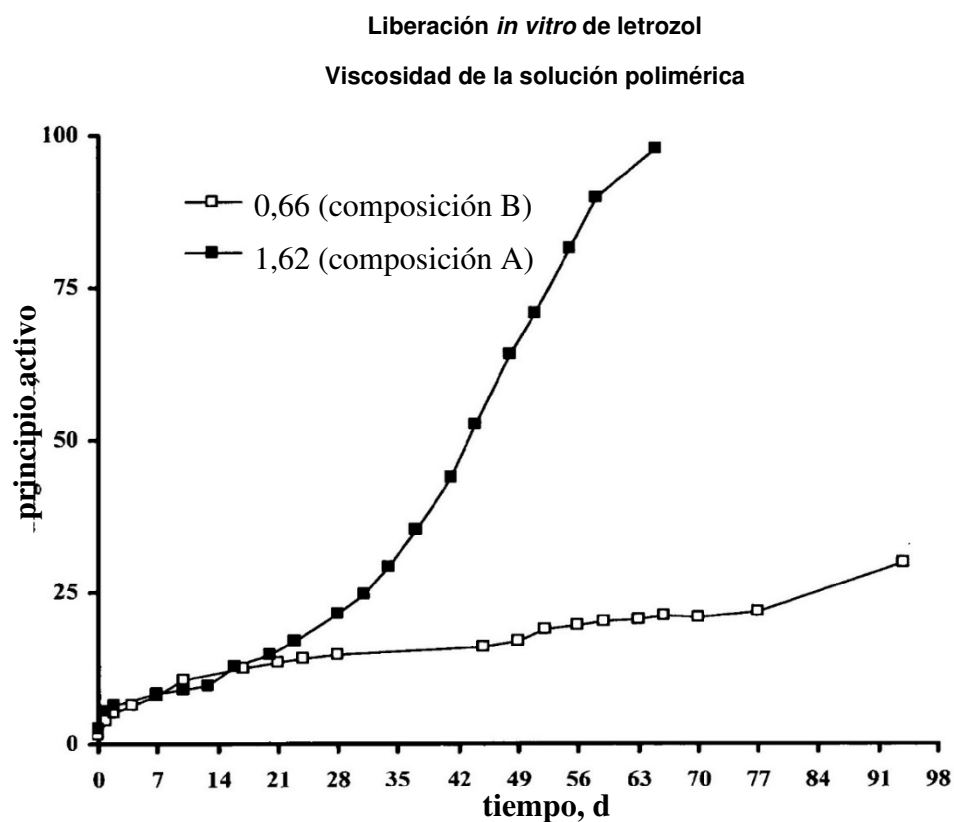


Figura 27

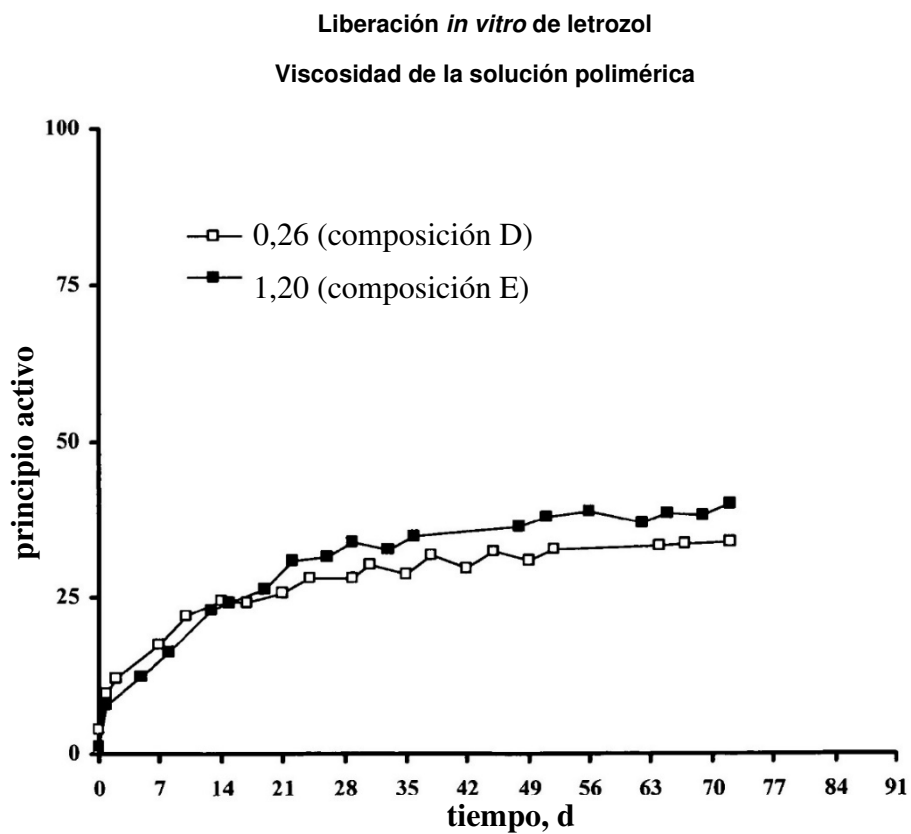


Figura 28

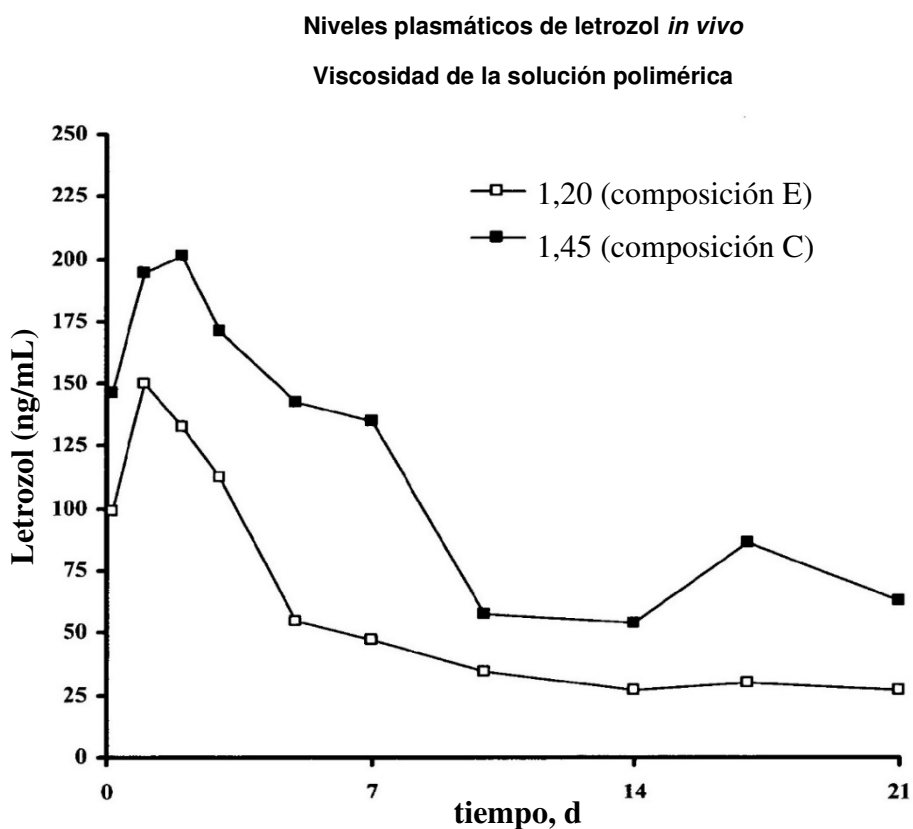


Figura 29

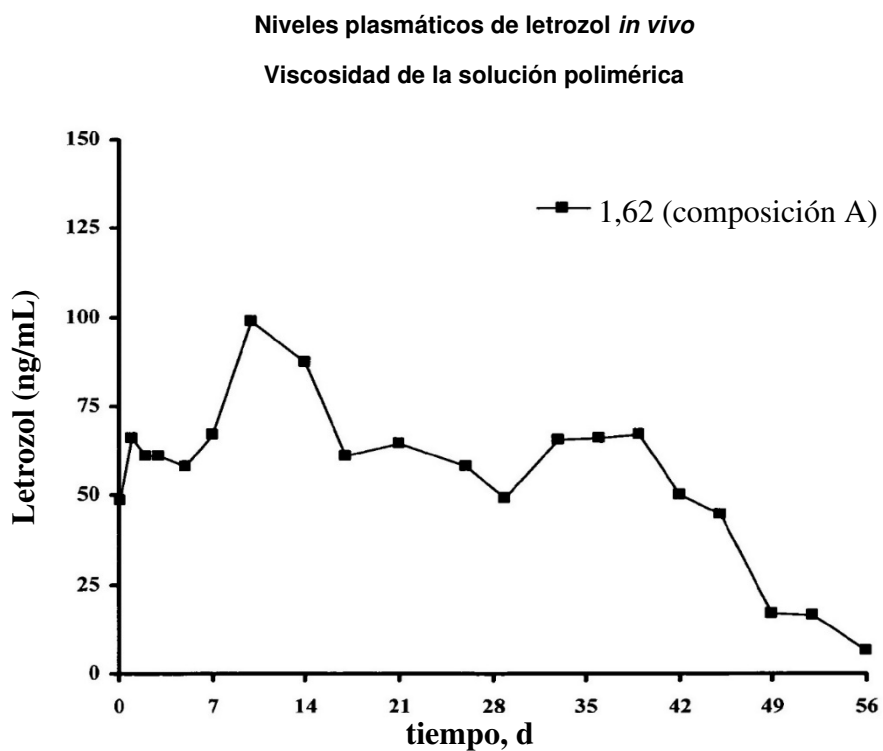


Figura 30

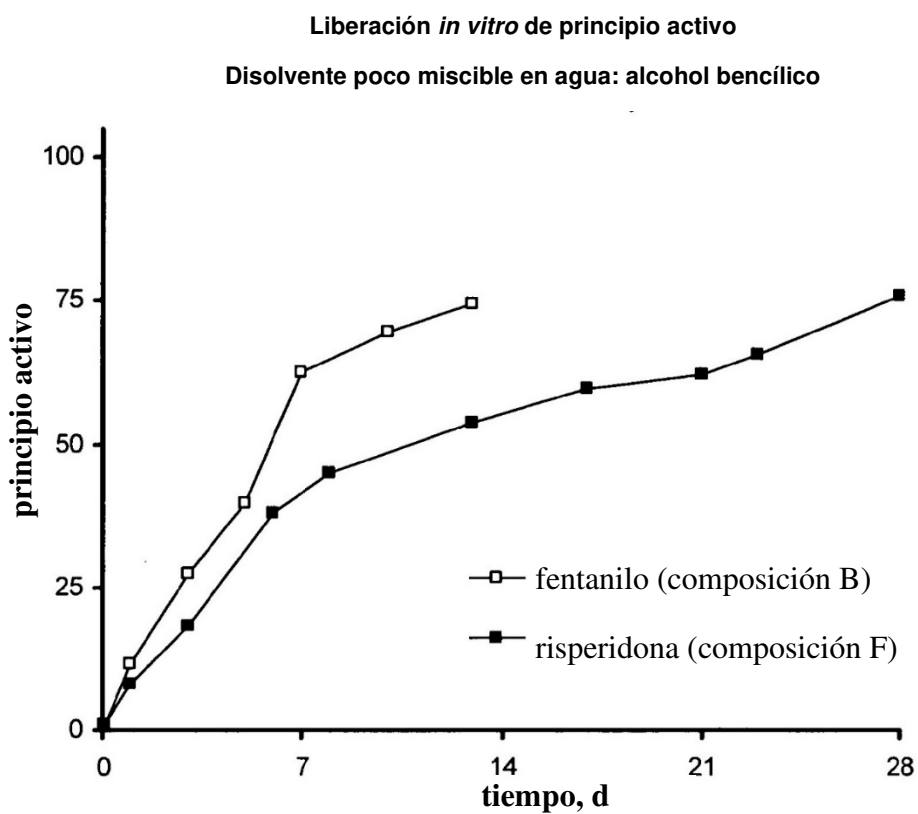


Figura 31

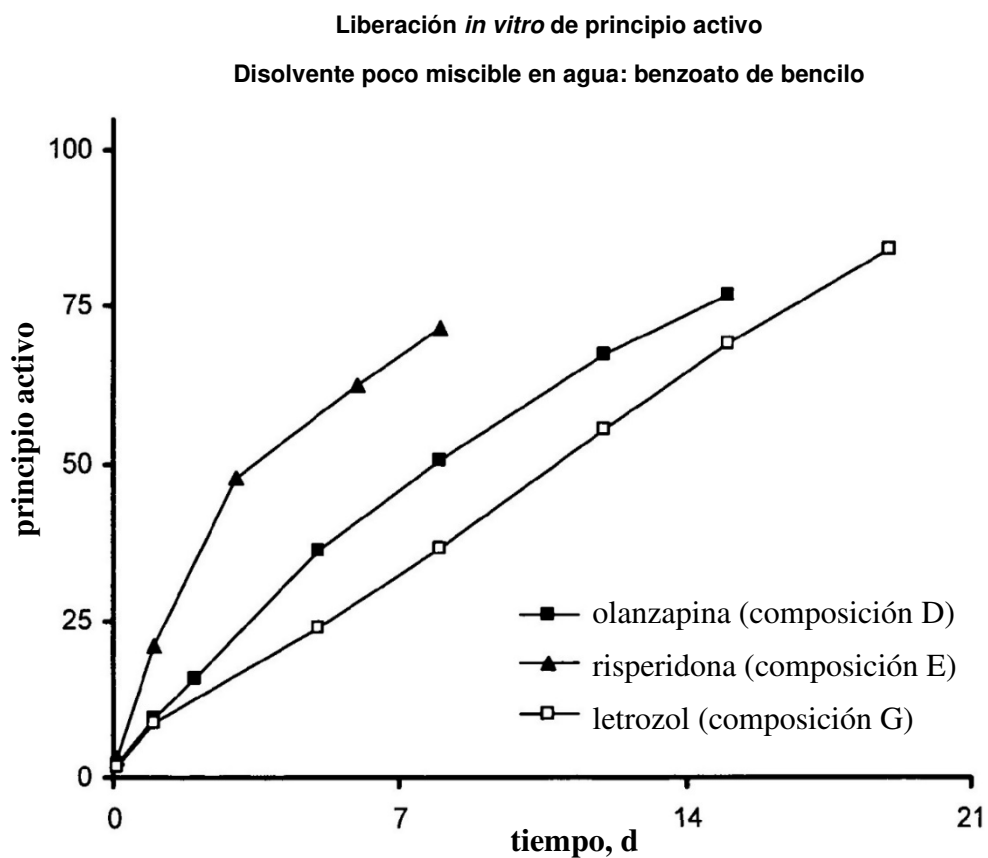


Figura 32

Niveles plasmáticos de fentanilo *in vivo*

Disolvente poco miscible en agua

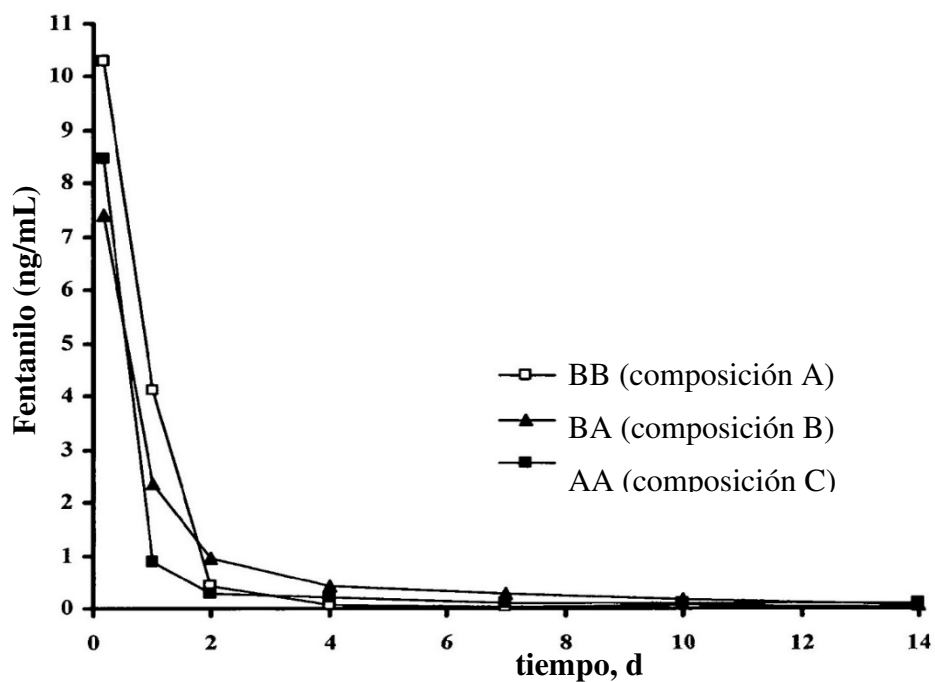


Figura 33

Niveles plasmáticos de risperidona *in vivo*

Disolvente poco miscible en agua

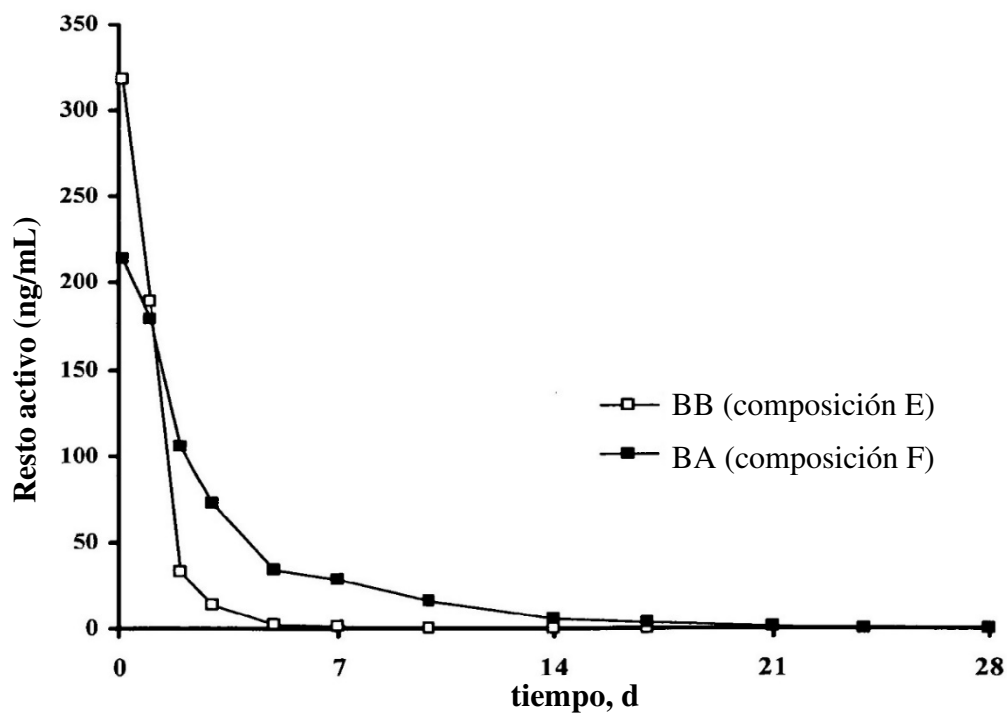


Figura 34

Liberación *in vitro* de fentanilo

Disolventes miscibles en agua

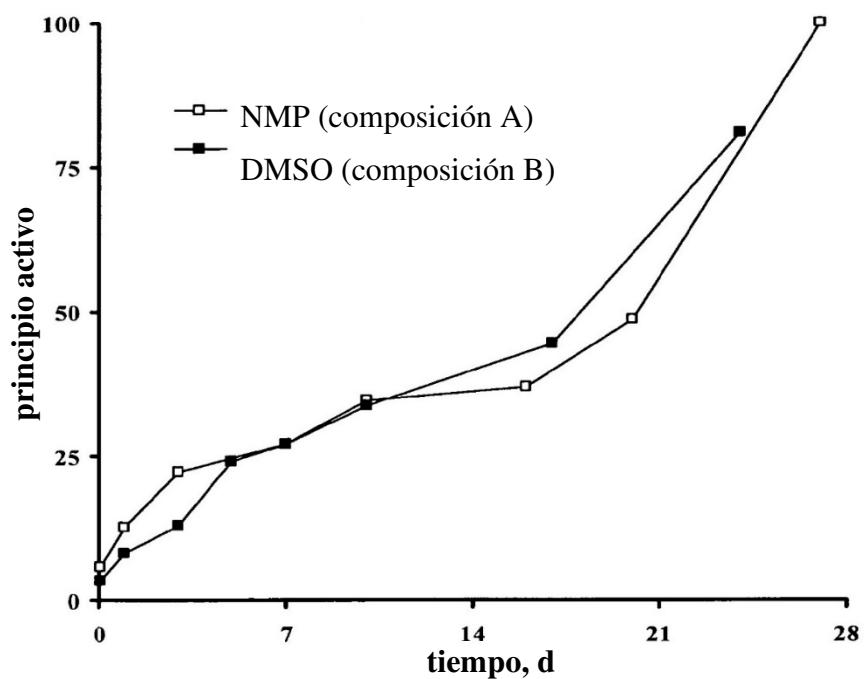


Figura 35

Liberación *in vitro* de risperidona

Disolventes miscibles en agua

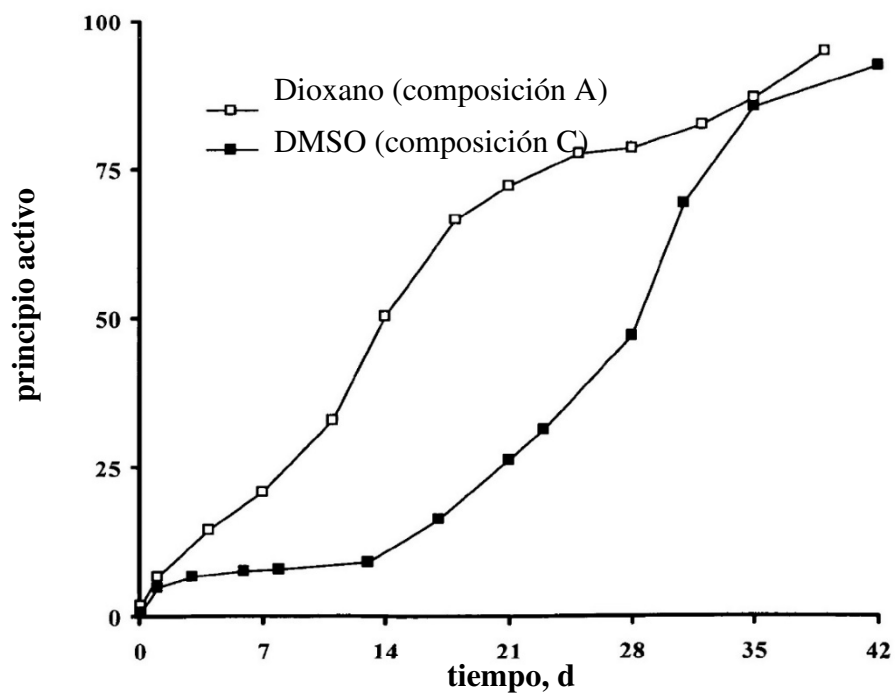


Figura 36

Niveles plasmáticos de risperidona *in vivo*

Disolvente miscible en agua

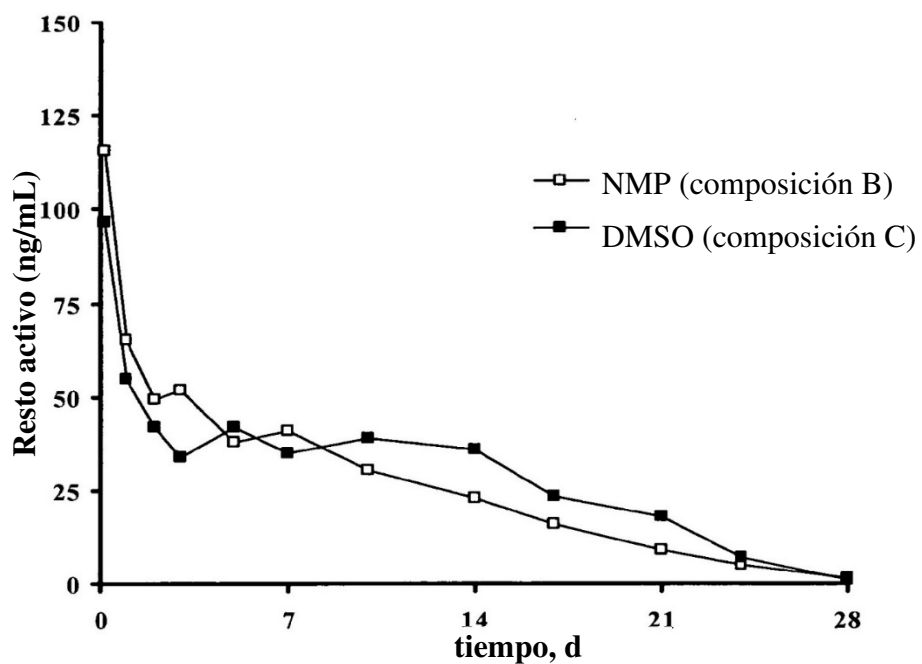


Figura 37

Liberación *in vitro* de letrozol

Disolventes miscibles en agua

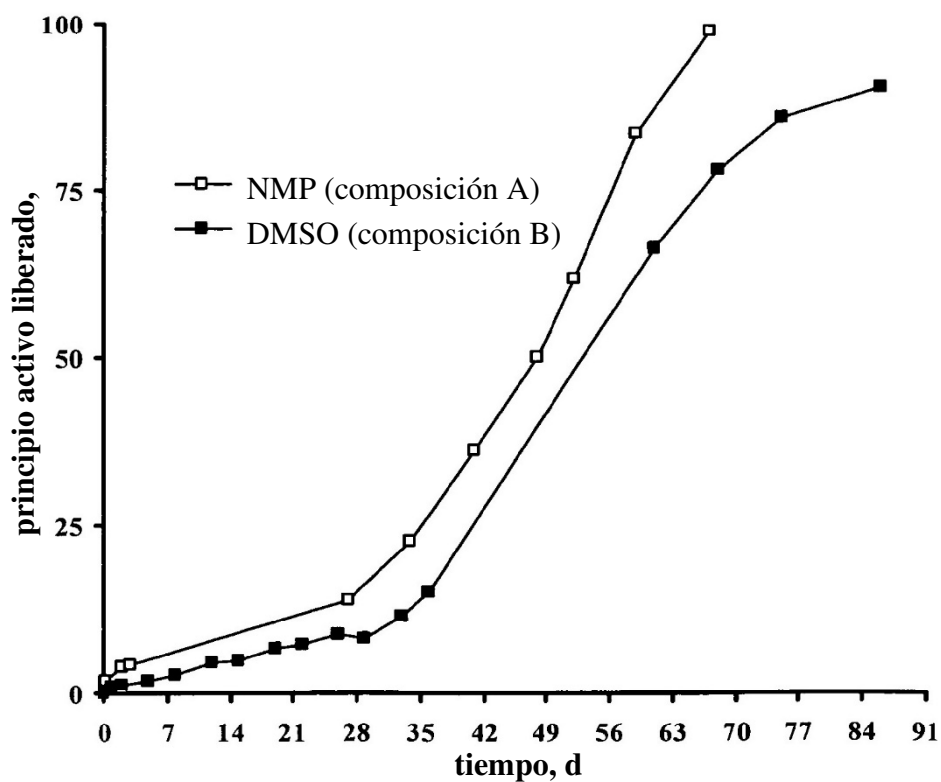


Figura 38

Niveles plasmáticos de risperidona *in vivo*

Agente alcalino

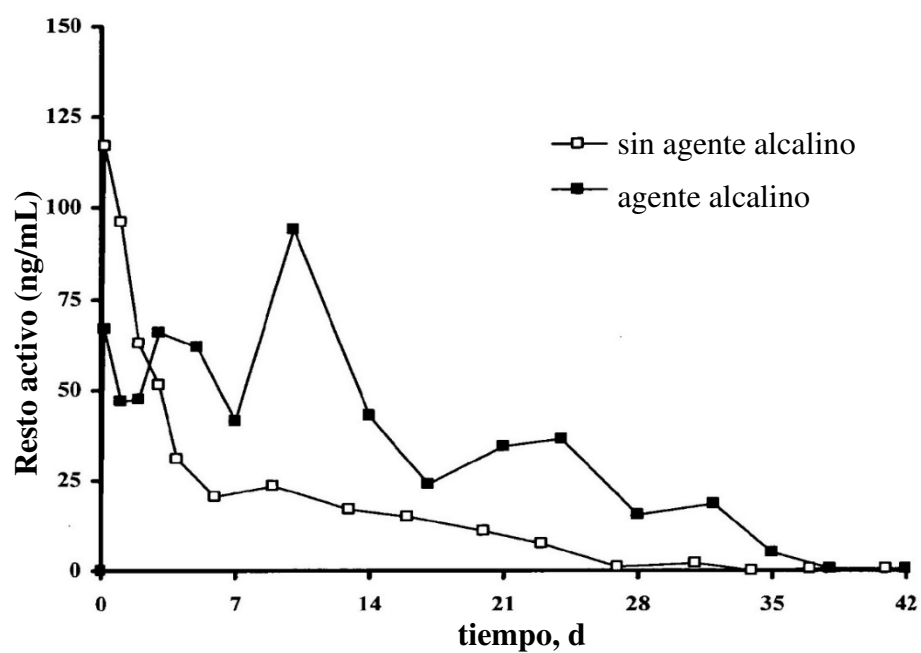


Figura 39

Liberación *in vitro* de risperidona

Esterilización mediante irradiación

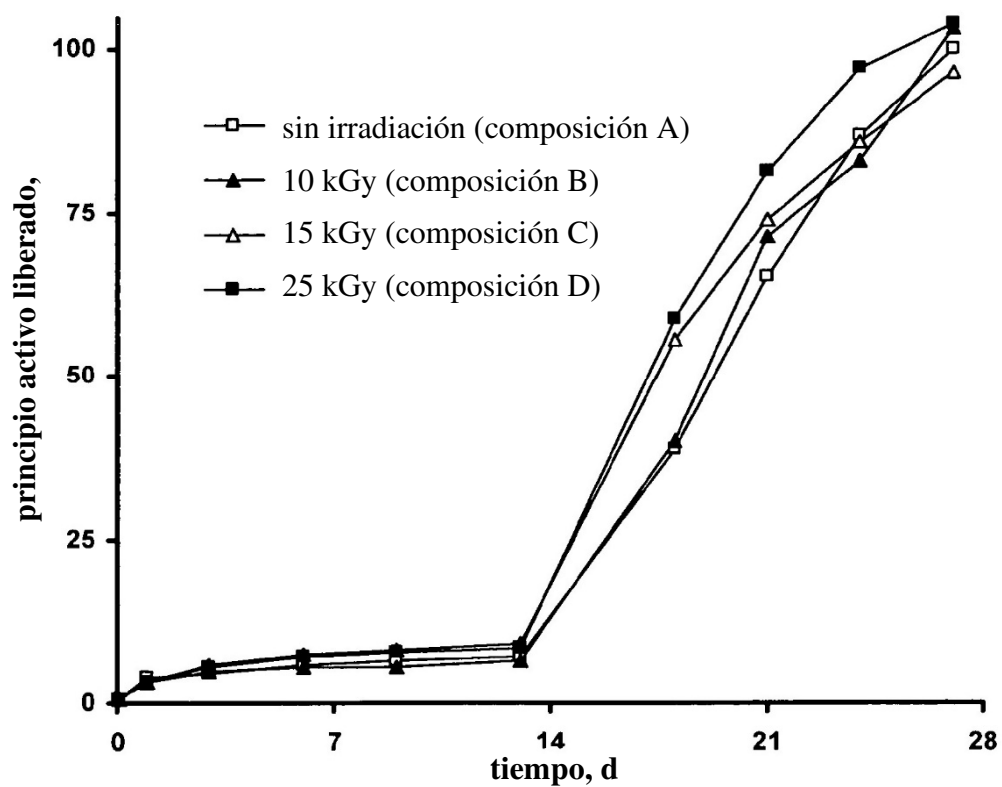


Figura 40

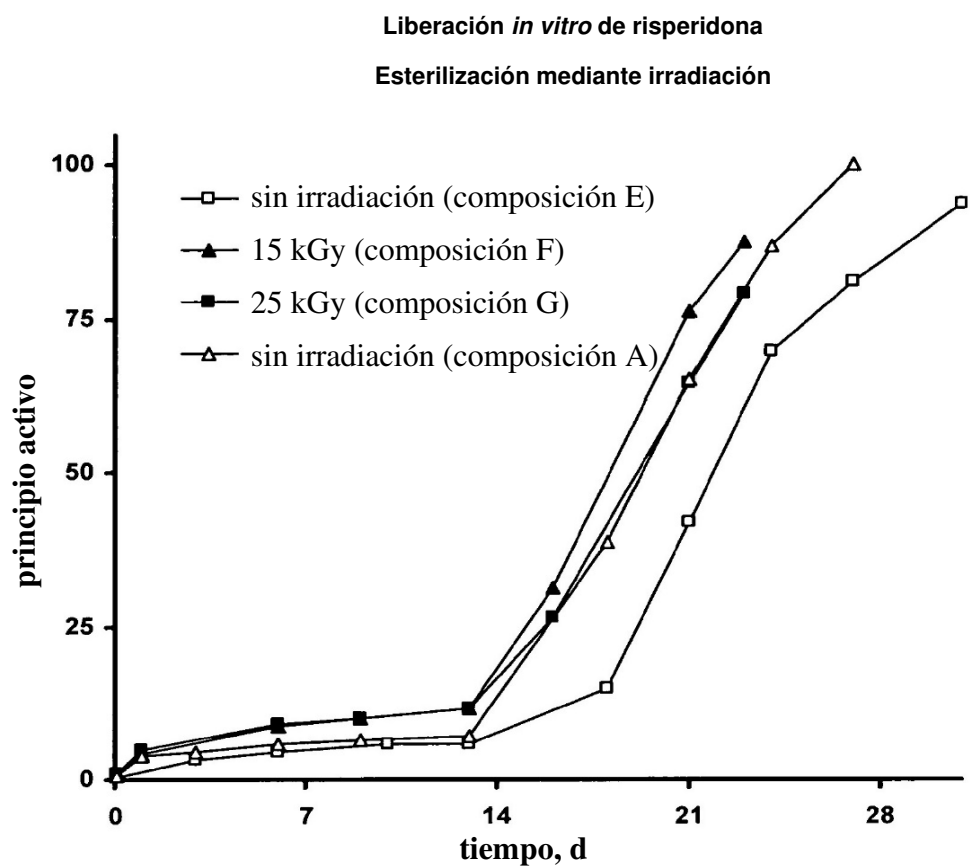


Figura 41

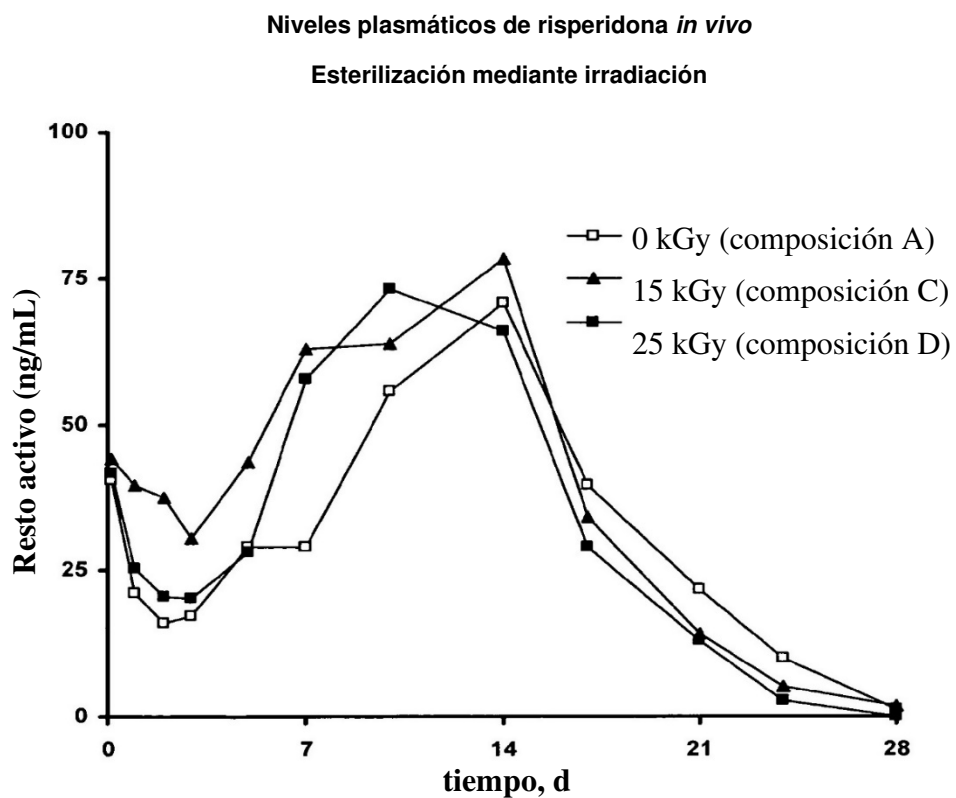


Figura 42

Niveles plasmáticos de risperidona *in vivo*
Esterilización mediante irradiación

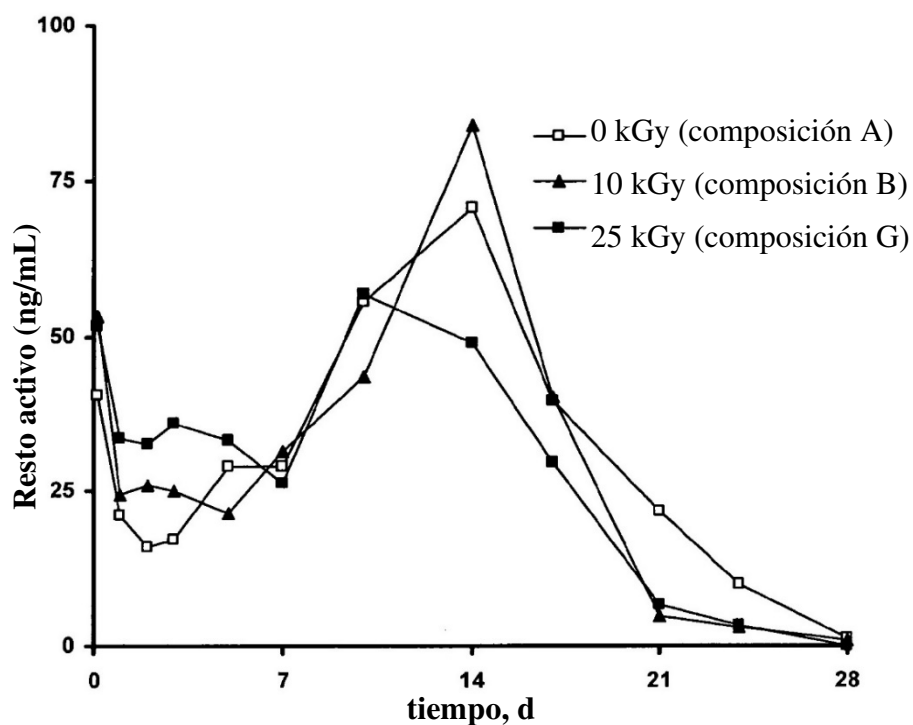


Figura 43

Liberación *in vitro* de risperidona
Procedimiento de reconstitución

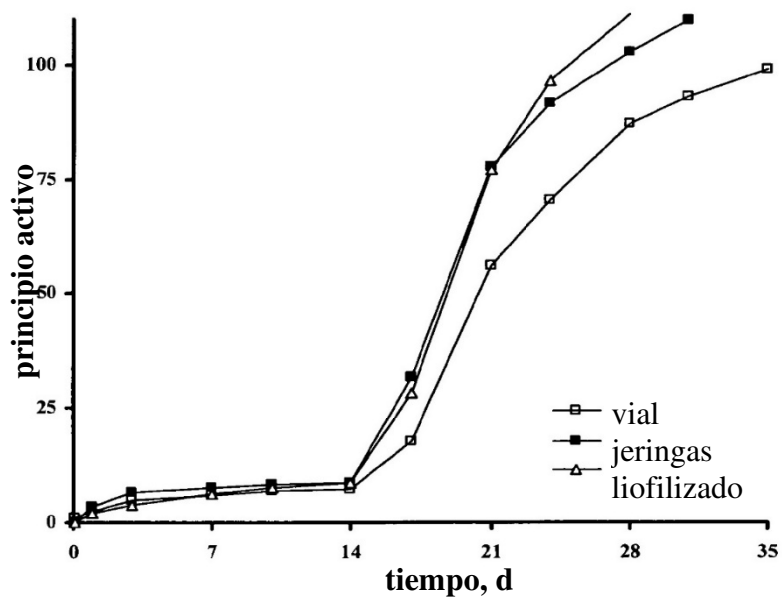


Figura 44

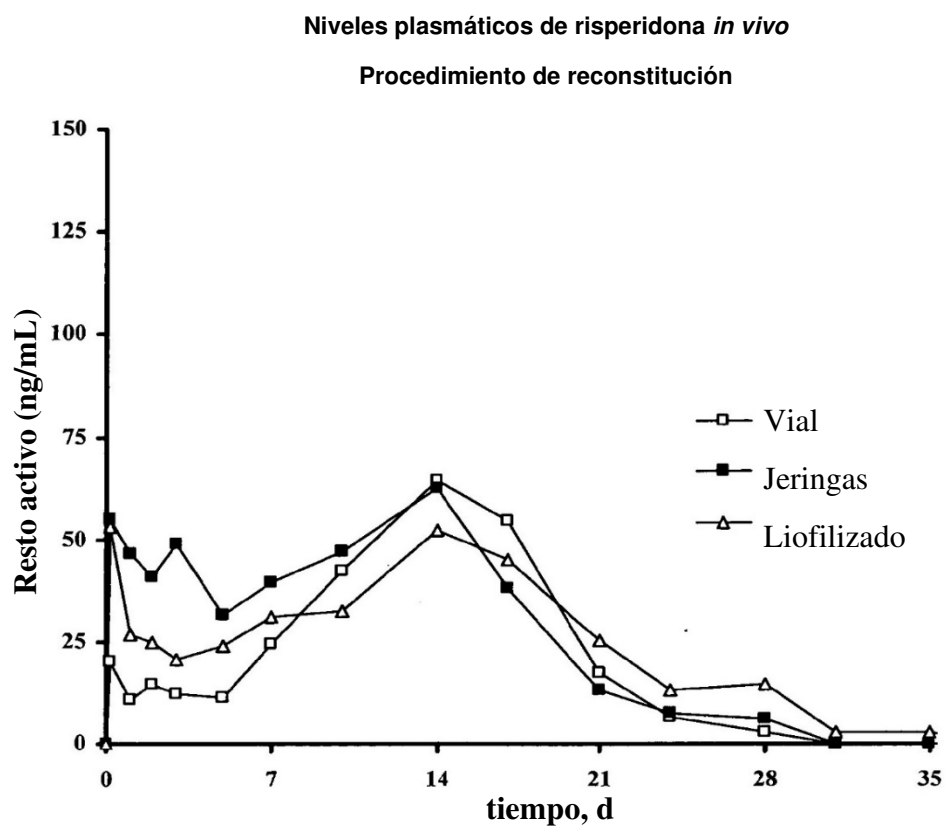


Figura 45

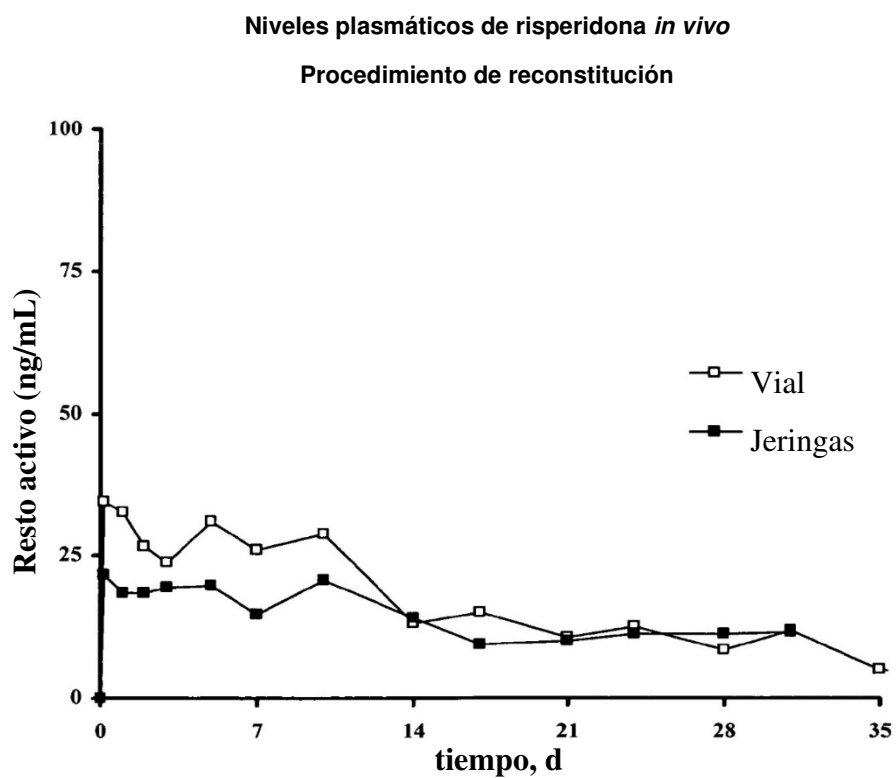


Figura 46

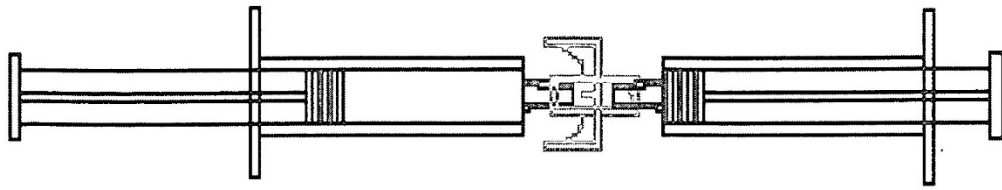


Figura 47

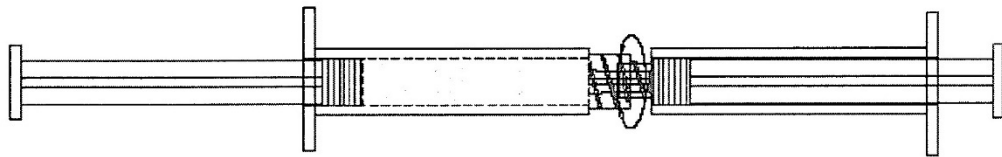


Figura 48