



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 973**

51 Int. Cl.:

A61F 2/02 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

B01J 13/02 (2006.01)

B32B 5/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04076699 .0**

96 Fecha de presentación : **18.03.1999**

97 Número de publicación de la solicitud: **1484033**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.12.2004**

54

Título: **Composiciones poliméricas líquidas para la liberación controlada de sustancias bioactivas.**

30

Prioridad: **19.03.1998 US 79574 P**
21.07.1998 GB 9815801

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.05.2011

73

Titular/es: **MERCK SHARP & DOHME Corp.**
126 East Lincoln Avenue
Rahway, New Jersey 07065, US

72

Inventor/es: **Chern, Rey T. y**
Zingerman, Joel R.

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 359 973 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

Composiciones poliméricas líquidas para la liberación controlada de sustancias bioactivas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones poliméricas líquidas para la liberación controlada de una sustancia bioactiva, es decir una sustancia bioactiva hidrófoba, tal como una composición polimérica líquida que puede formar un líquido encapsulado en película, por ejemplo *in situ*, y/o que puede conseguir una liberación sostenida a largo plazo en un paciente o huésped (p. ej., animal o ser humano) tal como perfiles plasmáticos que muestran una eficacia elevada (superior al 70%, tal como al menos 80%, preferentemente al menos 90%, por ejemplo una eficacia de aproximadamente 100% durante más de 12 meses y/o niveles en plasma sostenidos durante al menos 50 o aproximadamente 60 días o al menos aproximadamente dos meses o al menos aproximadamente ocho semanas, por ejemplo al menos 90 días o aproximadamente tres meses o aproximadamente 12 semanas o al menos 120 días o aproximadamente cuatro meses o aproximadamente 16 semanas, o al menos 150 días o aproximadamente cinco meses o aproximadamente 20 semanas o incluso más prolongado, por ejemplo hasta un año o más; por ejemplo de 1 a 12 meses.

15 La presente invención además se refiere a una composición polimérica líquida que consiste esencialmente en (1) 1-10% en p/v de sustancia bioactiva (es decir, sustancia bioactiva hidrófoba que es eprinomectina); (2) 1-10% en p/v de un "polímero" biológicamente aceptable (es decir, "copolímero", un polímero polimerizado mediante al menos dos monómeros) (es decir, copolímero poli(lactida-glicólico), en el que la proporción en peso entre el polímero y la sustancia bioactiva puede ser 1:1 o menor, por ejemplo de 0,3:1 a 1:1; y (3) una mezcla de disolventes hidrófilos y lipófilos en la que la proporción en volumen entre los disolventes hidrófilos y lipófilos es de 80:20 a 5:45, por ejemplo de 80:20 a 10:90 o 5:95, disolventes hidrófilos y lipófilos, por ejemplo de 65:35 a 35:65, y/o en la que el disolvente lipófilo o inmiscible en agua está presente en una cantidad de al menos 16,5% en peso (p. ej., incluido aproximadamente 16,465% en peso), tal como al menos de 16,5% a 45% en peso, por ejemplo al menos de 16,5% a 30% en peso (p. ej., al menos 29% en peso) o al menos más de 40% en peso (por ejemplo y al menos aproximadamente 42-45% en peso); por ejemplo composiciones tales en las que haya menos del 10% del polímero y de 1 a 10% de la sustancia activa bioactiva o aproximadamente menos de 7% (p. ej., 6,7%) o 5% o menos polímero, con el contenido en sustancia bioactiva inferior o igual a aproximadamente 10% o 5%.

20 La presente invención además también se refiere a una composición polimérica líquida que consiste esencialmente en lo anterior, en la que la composición polimérica líquida es capaz de formar un líquido encapsulado en película por ejemplo *in situ*, y/o que tiene liberación sostenida a largo plazo, en la que el término "que consiste esencialmente en" se usa en el sentido que se le ha atribuido en documentos de patentes y el término es excluyente en cuanto a los ingredientes que pueden obstaculizar la capacidad de la composición para formar así un líquido encapsulado en película.

25 La presente invención además también se refiere a procedimientos para fabricar, y describe el uso, dichas composiciones. Por ejemplo, un procedimiento para fabricar dichas composiciones que comprende mezclar los ingredientes mencionados con anterioridad; por ejemplo, disolver, preferentemente, tanto el polímero como la sustancia bioactiva (en oposición a suspender, encapsular o tener presente como un sólido, la sustancia bioactiva, que, aunque no necesariamente excluida por la invención, puede ser menos preferible a disolver). O, un procedimiento para el uso de dichas composiciones, que comprende administrar a un paciente o huésped (animal, por ejemplo un mamífero tal como un animal doméstico, por ejemplo un animal de compañía o animal de alimentación o un ser humano) una composición de la invención.

30 Éstos y otros aspectos a los que se refiere la invención serán evidentes a partir del texto siguiente. En el texto siguiente se citan varios documentos, sin ninguna admisión de que ninguno de estos documentos sea la técnica anterior en lo que respecta a la invención.

Antecedentes de la invención

35 Se han usado polímeros biodegradables en formulaciones parenterales de liberación controlada de compuestos bioactivos. En un enfoque, el polímero se fabrica dentro de microesferas que se pueden inyectar a través de una jeringuilla y el compuesto bioactivo queda atrapado dentro de las microesferas. No se ha probado que este enfoque sea práctico, en parte debido a la dificultad en el procedimiento de fabricación para producir productos estériles y reproducibles y al elevado coste de la fabricación. En otro enfoque, el polímero biodegradable y el material bioactivo se disuelven en un disolvente biocompatible miscible en agua para proporcionar una composición líquida. Cuando la composición líquida se inyecta en el cuerpo, el disolvente se disipa al entorno acuoso que lo rodea y el polímero forma un depósito sólido del que se libera el material bioactivo.

40 La solicitud de patente europea 0537559 se refiere a composiciones poliméricas que tienen un polímero termoplástico, agente modificador de la velocidad, material bioactivo hidrosoluble y disolvente orgánico miscible en agua. Tras la

5 exposición a un entorno acuoso (p. ej., fluidos corporales), la composición líquida es capaz de formar una matriz polimérica sólida microporosa biodegradable para la liberación controlada de materiales bioactivos hidrosolubles o dispersables en agua durante aproximadamente cuatro semanas. El polímero termoplástico puede ser, entre muchos citados, polilactida, poliglicólido, policaprolactona o copolímeros de los mismos, y se usa a una concentración elevada (de 45 a 50%). El agente modificador de la velocidad puede ser, entre otros muchos citados, triacetato de glicerol (triacetina); no obstante, sólo se pone de ejemplo heptanoato de etilo; y la cantidad del agente modificador de la velocidad no es superior a 15%.

De hecho, con respecto a la literatura de patentes, se hace referencia a:

Nº DE PATENTE	INVENTOR
4.150.108	Graham
4.329.332	Couvreur y col.
4.331.652	Ludwig y col.
4.333.919	Kleber y col.
4.389.330	Tice y col.
4.489.055	Couvreur y col.
4.526.938	Churchill y col.
4.530.840	Tice y col.
4.542.025	Tice y col.
4.563.489	Urist
4.675.189	Kent y col.
4.677.191	Tanaka y col.
4.683.288	Tanaka y col.
4.758.435	Schaaf
4.857.335	Bohm
4.931.287	Bae y col.
5.178.872	Ohtsubo y col.
5.252.701	Jarrett y col.
5.275.820	Chang
5.478.564	Wantier y col.
5.540.912	Roorda y col.
5.447.725	Damani y col.
5.599.852	Scopelianos y col.
5.607.686	Totakura y col.
5.609.886	Wantier y col.
5.631.015	Bezwada y col.
5.654.010	Herbert y col.
5.700.485	Johnson y col.

5.702.717	Berde y col.
5.711.968	Tracy y col.
5.733.566	Lewis
4.938.763	Dunn y col.
5.077.049	Dunn y col.
5.278.201	Dunn y col.
5.278.202	Dunn y col.
5.288.496	Lewis
5.324.519	Dunn y col.
5.324.520	Dunn y col.
5.340.849	Dunn y col.
5.368.859	Dunn y col.
5.401.507	Lewis
5.419.910	Lewis
5.427.796	Lewis
5.487.897	Polson y col.
5.599.552	Dunn y col.
5.632.727	Tipton y col.
5.643.595	Lexis
5.660.849	Polson y col.
5.686.092	Lewis y col.
5.702.716	Dunn y col.
5.707.647	Dunn y col.
5.717.030	Dunn y col.
5.725.491	Tipton y col.
5.733.950	Dunn y col.
5.736.152	Dunn y col.
5.744.153	Yewey y col.
5.759.563	Yewey y col.
5.780.044	Yewey y col.

Estos documentos tienden a proporcionar composiciones que forman una masa sólida, en gel o coagulada; por ejemplo, en estos documentos se contempla una cantidad significativa de polímero, similar a la solicitud de patente europea 0537559.

- 5 También se menciona: Shah y col. (J. Controlled Release. 1993, 27:139-147), en relación a formulaciones para liberación sostenida de compuestos bioactivos que contienen varias concentraciones de copolímero de ácido

5 poli(láctico-glicólico) (PLGA) disuelto en vehículos tales como triacetina; Lambert y Peck (J. Controlled Release, 1995, 33:189-195), como estudio de la liberación de proteína de una solución de PLGA al 20% en N-metilpirrolidona expuesta a fluido acuoso; y Shivley y col. (J. Controlled Release, 1995, 33:237-243), como estudio del parámetro de solubilidad del copolímero poli(láctido-co-glicólido) en diversos disolventes y la liberación in vivo de naltrexona a partir de dos implantes inyectables (5% de naltrexona en 57% de PLGA y 38% de N-metilpirrolidona o 35% de PLGA y 60% de N-metilpirrolidona).

No obstante, existe la necesidad de composiciones de liberación sostenida a largo plazo, así como de composiciones poliméricas que puedan formar líquidos recubiertos con película o encapsulados en película.

Objetos y sumario de la invención

10 En contraste con las composiciones previas, sorprendentemente se ha descubierto que una composición polimérica que contiene una cantidad sustancialmente mayor de disolvente inmiscible en agua o lipófilo y sustancialmente menos polímero que el que se contempla en la literatura tiene como resultado una formulación que tiende a permanecer como un líquido recubierto por película (encapsulado) en lugar de formar una masa sólida, en gel o coagulada (incluidos sólidos, geles o masas "que contienen poros" como en la literatura). No parece que el uso o la cantidad del disolvente lipófilo y la cantidad baja de polímero usado en las formulaciones poliméricas líquidas de la invención se contemplen en la técnica anterior.

15 De acuerdo con esto, un objeto de la invención puede ser cualquiera o todos de: proporcionar una composición polimérica líquida que incluya una sustancia bioactiva, por ejemplo una composición tal que tenga liberación sostenida a largo plazo y/o forma un líquido recubierto con película o encapsulado en película, así como proporcionar procedimientos para fabricar y/o usar tal composición.

20 La presente invención proporciona composiciones poliméricas líquidas para la liberación controlada de una sustancia bioactiva, es decir una sustancia bioactiva hidrófoba, tal como una composición polimérica líquida que puede formar un líquido encapsulado en película, por ejemplo *in situ*, y/o que puede conseguir una liberación sostenida a largo plazo en un paciente o huésped (p. ej., animal o ser humano) tal como perfiles plasmáticos que muestran una eficacia elevada (superior al 70%, tal como al menos 80%, preferentemente al menos 90%, por ejemplo una eficacia de aproximadamente 100% durante más de 12 meses y/o niveles en plasma sostenidos durante al menos 50 o aproximadamente 60 días o al menos dos meses o al menos ocho semanas, por ejemplo al menos 90 días o aproximadamente tres meses o aproximadamente 12 semanas o al menos 120 días o aproximadamente cuatro meses o aproximadamente 16 semanas, o al menos 150 días o aproximadamente cinco meses o aproximadamente 20 semanas o incluso más prolongado, por ejemplo hasta un año o más; o de 1 a 12 meses o más.

25 La presente invención proporciona además una composición polimérica líquida que consiste esencialmente en (1) 1-10% en p/v de al menos una sustancia bioactiva (es decir, sustancia bioactiva hidrófoba que es eprinomectina); (2) 1-10% en p/v de al menos un "polímero" biológicamente aceptable (es decir, "copolímero", un polímero polimerizado mediante al menos dos co-monomeros) (es decir, copolímero poli(láctido-glicólido), por ejemplo en el que la proporción en peso entre el polímero y la sustancia bioactiva puede ser 1:1 o menor, por ejemplo de 0,5:1 a 1:1; y (3) una mezcla de al menos un disolvente hidrófilo y al menos un disolvente lipófilo, por ejemplo al menos un disolvente hidrófilo biológica o fisiológica o médica o veterinariamente aceptable y al menos un disolvente lipófilo biológica o fisiológica o médica o veterinariamente aceptable en el que la proporción en volumen entre los disolventes hidrófilo y lipófilo (o hidrófobo) es de 80:20 a 5:95, por ejemplo de 80:20 a 10:90 o 5:95, disolventes hidrófilos y lipófilos, por ejemplo de 65:35 a 35:65, y/o en la que el disolvente lipófilo o inmiscible en agua está presente en una cantidad de al menos 16,5% en peso (p. ej., incluido 16,465% en peso), tal como al menos de 16,5% a 45% en peso, por ejemplo al menos 16,5% a 30% en peso (p. ej., al menos 29% en peso) o al menos de 20% o 25% en peso a 30%, 35%, 40% o 45% en peso, o al menos más de 40% en peso (por ejemplo y al menos 42-45% en peso); por ejemplo composiciones tales en las que hay menos del 10% del polímero y de 1 a 10% de la sustancia activa bioactiva o menos de 7% (p. ej., 6,7%) o 5% o menos polímero, con el contenido en sustancia bioactiva inferior o igual a aproximadamente 10% o 5%.

30 La presente invención además también proporciona una composición polimérica líquida que consiste esencialmente en lo anterior, en la que la composición polimérica líquida es capaz de formar un líquido encapsulado en película por ejemplo *in situ*, y/o que tiene liberación sostenida a largo plazo, en la que el término "que consiste esencialmente en" o se usa en el sentido que se le ha atribuido en documentos de patentes y el término es excluyente en cuanto a los ingredientes que pueden obstaculizar la capacidad de la composición para formar así un líquido encapsulado en película. Por tanto, por ejemplo, un agente que tenderá a hacer la composición, por ejemplo *in situ*, tuviera una o más propiedades contrarias, por ejemplo un agente que tenderá a hacer que la composición solidificara, tal como un agente de curado, o que formara poros, puede no desearse en ciertas formas de realización.

La presente invención además también proporciona procedimientos para fabricar y usar dichas composiciones. Por

ejemplo, un procedimiento para fabricar dichas composiciones que comprende mezclar los ingredientes mencionados con anterioridad; por ejemplo, disolver, preferentemente, tanto el polímero como la sustancia bioactiva (en oposición a suspender, encapsular o tener presente como un sólido, la sustancia bioactiva, que, aunque no necesariamente excluida por la invención, puede ser menos preferible disolver). O, un procedimiento para el uso de dichas composiciones, que comprende administrar a un paciente o huésped (animal, por ejemplo un mamífero tal como un animal doméstico, por ejemplo un animal de compañía o animal de alimentación o un ser humano) una composición de la invención.

La invención además proporciona procedimientos que consisten esencialmente en al menos una etapa para fabricar o usar dichas composiciones; en la que la composición polimérica líquida es capaz de formar un líquido encapsulado en película por ejemplo *in situ*, y/o que tiene liberación sostenida a largo plazo, en la que el término "que consiste esencialmente en" se usa en el sentido que se le ha atribuido en documentos de patentes y el término es excluyente en cuanto a los ingredientes que pueden obstaculizar la capacidad de la composición para formar así un líquido encapsulado en película. Por tanto, por ejemplo, una etapa que tendería a hacer que la composición, por ejemplo *in situ*, tuviera una o más propiedades contrarias, por ejemplo añadir un agente que tendería a hacer que la composición solidificara, tal como un agente de curado, o que formara poros, puede no desearse en ciertas formas de realización.

De acuerdo con esto, la invención proporciona un implante de líquido formado *in situ* recubierto con película o encapsulado capaz de funcionar como sistema de liberación de fármacos, medicamentos y otros agentes biológicamente activos a los tejidos adyacentes o distantes del sitio del implante. El agente biológicamente activo se incorpora, preferentemente, en el líquido recubierto con película o encapsulado y, posteriormente, se libera en los fluidos del tejido adyacente y en el órgano o tejido corporal pertinente. La composición se puede administrar en el sitio del implante por cualquier procedimiento adecuado para aplicar un líquido, como, por ejemplo, por medio de una jeringuilla, aguja, cánula, catéter, aplicador por presión y similares.

Los agentes biológicamente activos son

Por tanto, un objeto de la invención puede ser proporcionar liberación de al menos un ingrediente activo, con independencia de si el ingrediente es insoluble o inmisible en agua; pero la invención es especialmente aplicable a sustancias biológicamente hidrófobas.

El polímero biológicamente aceptable tiene una o más de las características siguientes: ser bioerosionable por la acción celular, biodegradable por acción de los componentes no vivos de los fluidos corporales, ablandarse cuando se exponen al calor pero vuelven a su estado original cuando se enfrían y son capaces de disolverse o dispersarse sustancialmente en un vehículo o disolvente miscible en agua para formar una solución o dispersión. Tras el contacto con un fluido acuoso y el polímero son capaces de ayudar a la formación del líquido recubierto con película o encapsulado. La constitución de copolímero poli(lactida-co-glicólido) ("PLAGA") puede ser similar a su uso en los siguientes ejemplos o en documentos citados en el presente documento.

Los disolventes pueden ser disolventes biológica o fisiológica o médica o veterinariamente hidrófobos y miscibles en agua como los que se reconocen en los documentos que se citan en el presente documento. El disolvente hidrófilo puede escogerse de propilenglicol, PEG, poliglicoles tales como polietilenglicol 200, polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400, di(etilenglicol)etiléter (Transcutol), isopropilidenglicerol (Solketal), dimetil isosorbida (Arlasolve DMI), propilencarbonato, glicerol, glicofural pirrolidonas tales como N-metilpirrolidona y 2-pirrolidona, isopropilidenglicerol, di(propilenglicol)metiléter, y mezclas de los mismos. Otros disolventes también pueden ser útiles como disolvente hidrófilo. Por ejemplo, el disolvente hidrófilo puede ser un alcano de C₂ a C₈ (p. ej., etanol, propanol, butanol), acetona, ésteres de alquilo tales como acetato de metilo, acetato de etilo, lactato de etilo, cetonas de alquilo tal como metiletilcetona, dialquilamidas tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilsulfona, tetrahydrofurano, alquilamidas cíclicas tales como caprolactam, decilmetilsulfóxido, ácido oleico, propilencarbonato, amidas aromáticas tales como N,N-dimetil-m-toluamida y 1-dodecilazacicloheptan-2-ona. El disolvente hidrófilo puede ser una mezcla de disolventes.

El disolvente lipófilo o hidrófobo o no miscible en agua se puede escoger de citrato de trietilo, Miglyol 812, Miglyol 840, Crodamol GTCC, triacetina o benzoato de bencilo; y se pueden usar disolventes lipófilos adicionales, por ejemplo agentes hidrófobos modificadores de la velocidad o plastificantes tales como ácidos grasos, triglicéridos, triésteres de glicerol, aceites tales como aceite de ricino, aceite de soja u otros aceites vegetales o derivados de los mismos, tales como aceites vegetales epoxidizados o hidrogenados tales como aceite de soja epoxidizado o aceite de ricino hidrogenado, esteroides, alcoholes mayores (p. ej., de C₆ o mayores), glicerina y similares. El disolvente lipófilo puede ser una mezcla de disolventes.

Otros disolventes pueden incluir: éteres de glicol tales como propilenglicolmonometiléter, dipropilenglicolmonometiléter y dietilenglicoletiléter, acetato de di(etilenglicol)etiléter, di(propilenglicol)metiléter (Dowanol DPM), acetato de di(propilenglicol)metiléter, glicerol formal, glicofurol, miristato de isopropilo, N,N-dimetilacetamida, PEG 300, propilenglicol y disolventes apróticos polares tales como DMSO.

(Véase, por ejemplo, el Ejemplo en el que, por ejemplo, 0,25 de PLGA 75/25 se disolvió en glicerol formal para proporcionar una solución de 2,5 ml; en un matraz aparte se disolvió PLGA 75/25 en triacetina para proporcionar una solución de 2,5 ml; las dos soluciones se mezclan y se añaden a un matraz que contiene 0,50 g de ingrediente activo que se disolvió en las soluciones mixtas de PLGA; la cantidad de triacetina presente en la formulación será de aproximadamente 42% en peso; otras formulaciones contienen un contenido de PLGA tan pequeño como de 6,7% a y 5% con un contenido del fármaco de 10% o 5%).

Cuando se implantan, es decir tras la sección, la formulación líquida de la invención forma lo que parece ser, a la luz de la exploración macroscópica del huésped o paciente en el que se implanta la formulación, "un depósito semisólido con una piel compuesta por polímero. No obstante, el depósito, sin necesariamente desear quedar ligado por ninguna teoría concreta, no necesariamente es sólido o semisólido (tal como ese término suele entenderse); pero, en su lugar, es un líquido recubierto con película o encapsulado (en el que el polímero ayuda en la formación de la piel). Con el tiempo, el depósito pierde su(s) vehículo(s) disolvente(s) y se produce la degradación del polímero.

Aunque hay difusión a través de la película (normalmente de color blanquecino en formas de realización preferidas), se cree que no hay poros en el depósito; y es probable que la formulación polimérica líquida no forme *in situ* una masa sólida o coagulada o una masa gelatinosa. Estas creencias se basan en el hecho de que la cantidad de polímero en la formulación de la invención es sustancialmente inferior a la usada en la técnica anterior; la cantidad de disolvente inmiscible en agua o lipófilo presente en las formulaciones de la invención es sustancialmente mayor que cualquier "agente modificador de la velocidad" o disolvente similar usado en la técnica anterior (permitiendo que el núcleo del depósito permanezca líquido); y, dado que el ingrediente activo se difunde a través de la película (una película muy fina, normalmente blanquecina en formas de realización preferida), el polímero se biodegrada. La formulación de la invención está bien adaptada para liberar los ingredientes activos lipófilos (hidrófobos).

Estas y otras formas de realización se divulgan u son obvias a partir de la siguiente descripción detallada.

Breve descripción de las figuras

La siguiente descripción detallada, proporcionada a modo de ejemplo, se puede entender junto con las figuras acompañantes, que se incorporan en el presente documento por referencia, en los que:

La Figura 1 representa los niveles plasmáticos de 6-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-sulfurpentafluorofenil)-4-(trifluorometil)pirazolo en perros tratados con la formulación del Ejemplo de Referencia 1;

La Figura 2 representa los niveles plasmáticos de ivermectina en ganados vacunos tratados con tres de las formulaciones de la invención del ejemplo de Referencia 2; y,

La Figura 3 representa los niveles plasmáticos de eprinomectina en cerdos tratados con formulaciones de eprinomectina del Ejemplo 1.

Descripción detallada

La presente invención proporciona composiciones poliméricas líquidas para liberar sustancia(s) bioactiva(s).

La presente invención proporciona composiciones poliméricas líquidas para la liberación controlada de una sustancia bioactiva, es decir una sustancia bioactiva hidrófoba, tal como una composición polimérica líquida que puede formar un líquido encapsulado en película, por ejemplo *in situ*, y/o que puede conseguir una liberación sostenida a largo plazo en un paciente o huésped (p. ej., animal o ser humano) tal como perfiles plasmáticos que muestran una eficacia elevada (superior al 70%, tal como al menos 80%, preferentemente al menos 90%, por ejemplo una eficacia de aproximadamente 100% durante más de 12 meses y/o niveles plasmáticos sostenidos durante al menos 50 o aproximadamente 60 días o al menos aproximadamente dos meses o al menos aproximadamente ocho semanas, por ejemplo al menos 90 días o aproximadamente tres meses o aproximadamente 12 semanas o al menos 120 días o aproximadamente cuatro meses o aproximadamente 16 semanas, o al menos 150 días o aproximadamente cinco meses o aproximadamente 20 semanas o incluso más prolongado, por ejemplo hasta un año o más; o de 1 a 12 meses o más.

La presente invención proporciona además una composición polimérica líquida que consiste esencialmente en: (1) 1-10% en p/v de una sustancia bioactiva (es decir, sustancia bioactiva hidrófoba que es eprinomectina); (2) 1-10% en p/v de un "polímero" biológicamente aceptable (es decir, "copolímero", un polímero polimerizado mediante al menos dos co-monomeros) (es decir, copolímero poli(láctida-glicólido), en el que la proporción en peso entre el polímero y la sustancia bioactiva puede ser 1:1 o menor, por ejemplo de 0,5 :1 a 1:1; y (3) una mezcla de al menos un disolvente hidrófilo y al menos un disolvente lipófilo, por ejemplo al menos un disolvente hidrófilo biológica o fisiológica o médica o veterinariamente aceptable y al menos un disolvente lipófilo biológica o fisiológica o médica o veterinariamente aceptable en el que la proporción en volumen entre los disolventes hidrófilo y lipófilo (o hidrófobo) es de 80:20 a 5:95, por ejemplo de 80:20 a 10:90, disolventes hidrófilo y lipófilo, por ejemplo de 65:35 a 35:65, y/o en la que el disolvente

lipófilo o inmisible en agua está presente en una cantidad de al menos 16,5% en peso (p. ej., incluido 16,465% en peso), tal como al menos de 16,5% a 45% en peso, por ejemplo al menos 16,5% a 30% en peso (p. ej., al menos 29% en peso) o al menos 20% o 25% en peso a 30%, 35%, 40% o 45% en peso, o al menos más de 40% en peso (por ejemplo y al menos 42-45% en peso); por ejemplo composiciones tales en las que hay menos del 10% del polímero y de 1 a 10% de la sustancia activa bioactiva o aproximadamente menos de 7% (p. ej., 6,7%) o 5% o menos polímero, con el contenido en sustancia bioactiva inferior o igual a aproximadamente 10% o 5%.

La presente invención además también proporciona una composición polimérica líquida que consiste esencialmente en lo anterior, en la que la composición polimérica líquida es capaz de formar un líquido encapsulado en película por ejemplo in situ, y/o que tiene liberación sostenida a largo plazo, en la que el término "que consiste esencialmente en" o se usa en el sentido que se le ha atribuido en documentos de patentes y el término es excluyente en cuanto a los ingredientes que pueden obstaculizar la capacidad de la composición para formar así un líquido encapsulado en película. Por tanto, por ejemplo, un agente que tenderá a hacer que la composición, por ejemplo in situ, tuviera una o más propiedades contrarias, por ejemplo un agente que tendería a hacer que la composición solidificara, tal como un agente de curado, o que formara poros, puede no desearse en ciertas formas de realización.

La presente invención además también proporciona procedimientos para fabricar y usar dichas composiciones, como se trata en el presente documento.

Los polímeros y los disolventes empleados en la invención pueden ser como se ha tratado en el presente documento.

Los implantes formados in situ pueden también proporcionar un sistema de liberación de agentes biológicamente activos a tejidos y órganos del cuerpo distantes o adyacentes. Agentes biológicamente activos que se pueden usar solos o en combinación en las presentes composiciones e implantes incluyen medicamentos, fármacos o cualquier sustancia biológica, fisiológica o farmacológicamente activa que es capaz de proporcionar actividad biológica o fisiológica local o sistémica en un animal, incluido un ser humano, y que es capaz de liberarse del depósito en un fluido acuoso adyacente o de alrededor.

El agente biológicamente activo puede ser miscible en el polímero y/o disolvente para proporcionar una mezcla homogénea con el polímero o insoluble en el polímero y/o disolvente para formar una suspensión o dispersión con el polímero. Es muy preferido que el agente biológicamente activo se combine con los componentes restantes de la composición de la invención casi inmediatamente antes de la administración de la composición en el sitio del implante. También se prefiere que el agente bioactivo no sea miscible en agua, por ejemplo, como mucho, sólo ligeramente soluble en agua o que tenga una solubilidad baja en agua o que es capaz de disolverse en el disolvente lipófilo (hidrófobo). Además, también se prefiere que el agente bioactivo no contenga grupos funcionales que interfieran con el polímero. Estas condiciones son determinadas fácilmente por los expertos en la técnica simplemente comparando la estructura del agente bioactivo y los restos de reacción del polímero.

La composición y el implante formado in situ contienen el agente biológicamente activo en una cantidad eficaz para proporcionar un efecto biológico, fisiológico, farmacológico y/o terapéutico deseado, opcionalmente de acuerdo con un perfil de liberación deseado y/o duración del tiempo de la liberación. Además se prefiere que el agente biológicamente activo se incluya en la composición polimérica en una cantidad eficaz para proporcionar una viscosidad aceptable de la solución o dispersión.

El agente biológicamente activo se puede incluir en las composiciones en forma de, por ejemplo, una molécula no cargada, un complejo molecular, una sal, un éter, un éster, una amida u otra forma para proporcionar la actividad biológica o fisiológica eficaz.

Un experto en la técnica puede determinar la cantidad de agente bioactivo adecuado para usar en una formulación de acuerdo con la invención sin experimentación indebida a partir de los conocimientos de la técnica y esta divulgación, teniendo en cuenta factores que normalmente consideran los expertos en las materias médica, veterinaria o farmacéutica, tal como las especies implicadas, la edad, el peso, la salud general y el sexo del huésped o paciente o animal o ser humano y la afección que se esté tratando y la DL_{50} y otras características de la sustancia bioactiva.

Por tanto, la administración de la composición de la invención se realizará, en última instancia, de acuerdo con la sabiduría y el protocolo del profesional de atención sanitaria encargado de la atención del paciente o huésped o animal o ser humano, tal como un médico o veterinario o, si es adecuado, un dentista. La elección de la composición concreta dependerá de la malafección o afección que se vaya a tratar, realizando la elección el profesional de atención sanitaria encargado de la asistencia. Se puede emplear la aplicación con jeringuilla u otro medio para aplicar un líquido a o dentro de un tejido. Las cantidades y concentraciones de la composición administrada al paciente, huésped, animal o ser humano será, en general, suficiente para completar la tarea que se pretende. Para la administración del agente bioactivo, las cantidades y tasas de liberación seguirán las recomendaciones del fabricante del agente bioactivo. En general, la concentración de agente bioactivo en la formulación de polímero líquido puede ser de 0,01 mg por g de mezcla.

En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una composición polimérica líquida para la liberación controlada de eprinomectina de acuerdo con la reivindicación 1.

En una forma de realización preferida concreta, la eprinomectina está presente en una concentración de 5 a 10% en p/v.

- 5 En otra forma de realización preferida, el polímero, es decir el co-polímero de poli(lactida-co-glicólido) está presente en una concentración de 1 a 5% en p/v.

En otra forma de realización preferida, la proporción en peso entre el polímero, es decir el co-polímero de poli(lactida-co-glicólido), y la sustancia bioactiva, es decir una sustancia bioactiva hidrófoba, es de 0,5 :1 a 1:1.

- 10 En otra forma de realización preferida, la proporción en volumen de los disolventes hidrófilos y lipófilos es de 65:35 a 35:65.

En otro aspecto de la presente invención se divulga un procedimiento para la liberación controlada de una sustancia bioactiva, es decir una sustancia bioactiva hidrófoba, que comprende inyectar a un animal una composición polimérica líquida descrita en el presente documento. Además de lo anterior, como se usa en el presente documento, los términos siguientes son como se ha definido con anterioridad, a menos que se indique lo contrario.

- 15 “Sustancia bioactiva hidrófoba” significa eprinomectina.

“Poli(lactida-co-glicólido)” significa un copolímero de ácidos láctico y glicólico que tienen una proporción lactida:glicólido de 75:25 a 65:35. el ácido láctico puede ser bed-o 1-o dl- El copolímero puede ser un copolímero sencillo de una mezcla de copolímeros dentro de los parámetros definidos con anterioridad.

- 20 “Disolvente hidrófilo” significa disolventes miscibles en agua, preferentemente los que cuando se mezcla con agua en una proporción de 1:9 a 9:1 forman una solución de una fase. Ejemplos de disolvente hidrófilos adecuados para la presente invención incluyen, entre otros, glicerol formal, glicofural, N-metil-pirrolidona, 2-pirrolidona, isopropilidenglicerol, di(propilenglicol)metiléter y mezclas de los mismos.

- 25 “Disolvente lipófilo” quiere decir disolventes inmiscibles en agua, preferentemente con una solubilidad en agua inferior al 10% a temperatura ambiente. Ejemplos de disolventes lipófilos adecuados para la presente invención incluyen, entre otros, triacetina, benzoato de bencilo y mezclas de los mismos.

- 30 La composición líquida de la presente invención es capaz de proporcionar liberación prolongada del fármaco una vez que se ha inyectado, sin la liberación de fármaco en descarga típica de las formulaciones inyectables líquidas existentes. Sin querer quedar ligado a teoría alguna, se ha planteado la hipótesis de que tras la inyección, la formulación líquida de la presente invención inicialmente forma un depósito con una piel fabricada a partir del polímero que rodea el núcleo líquido (que puede aparecer como “semisólido”), mientras que algunos de los disolventes hidrófilos se difunden lejos del depósito portando el compuesto bioactivo disuelto con él. La liberación inicial del fármaco desde el depósito es, en su mayor parte, mediante permeación a través de la piel. La permeabilidad de la piel y la tasa de liberación del fármaco inicial están controladas por las proporciones de los disolventes hidrófilos y lipófilos en el vehículo líquido a concentraciones dadas del polímero y el fármaco. En el tiempo, el depósito pierde sus vehículos líquidos y la degradación del polímero gradualmente se convierte en un significativo mecanismo de liberación del fármaco. Por tanto, el ajuste adecuado de la composición en formulación líquida permite la superposición de la liberación del fármaco controlada por permeación y controlada por erosión, y da como resultado un perfil de liberación de fármaco aplanado y extendido durante un largo periodo de tiempo. Y, por tanto, el depósito se biodegrada, sin desear quedar necesariamente ligado a una teoría concreta cualquiera, sin formar necesariamente un sólido u otra forma física asociada con las composiciones de la técnica anterior.

- 40 La presencia del disolvente lipófilo en la composición líquida de la presente invención reduce la liberación inicial del compuesto bioactivo, de modo que se elimina la liberación en descarga del fármaco típica de las formulaciones inyectables líquidas existentes en las que se usa una gran porción de vehículo hidrófilo. La presencia del disolvente hidrófilo facilita la formación de la piel polimérica al tiempo que evita la precipitación del compuesto bioactivo, de modo que se permite un nivel mucho mayor de liberación de fármaco que lo que es posible cuando se usan únicamente los vehículos lipófilos. En la presente invención, la proporción preferida entre disolvente hidrófilo:lipófilo está entre 80:20 a 20:80, más preferentemente entre 65:35 a 35:65.

- 50 Otros factores que pueden afectar a l rendimiento de la presente formulación líquida incluyen: (1) el polímero, es decir la concentración de polímero PLGA, (2) la proporción relativa del compuesto bioactivo y el polímero, (3) el co-monómero, por ejemplo proporción de lactida:glicólido y (4) el peso molecular del polímero. Los factores (3) y (4) eran bien conocidos en la técnica (véase los documentos que se citan en el presente documento). No obstante, la presente invención difiere considerablemente de la técnica existente, especialmente en los aspectos (1) y (2).

La formulación líquida de la presente invención contiene como máximo 10% del polímero, por ejemplo polímero PLGA, para mantener una tasa de liberación de fármaco relativamente constante al tiempo que se garantiza una duración de la liberación del fármaco razonablemente larga (superior a 3 meses). La concentración de polímero, es decir PLGA en la presente formulación es, por tanto, un agudo contraste con las formulaciones conocidas en las que se prescribe una proporción sustancialmente mayor del polímero, tal como polímero PLGA. La concentración de la sustancia bioactiva en la formulación líquida puede ser de 1% a 10%. La proporción de polímero, es decir polímero PLGA con respecto al compuesto bioactivo, es inferior o iguala a 1:1; una proporción que también es sustancialmente inferior a las prescritas habitualmente. Dentro del abanico descrito en el presente documento, concentraciones mayores del polímero reducen la tasa de liberación de fármaco y el incremento de la proporción polímero:compuesto bioactivo también reduce la tasa de liberación.

La composición líquida se puede preparar disolviendo todos los ingredientes sólidos en el vehículo en las condiciones de fabricación normales usadas para los productos inyectables estériles. La presente composición puede contener sustancias inertes adicionales habitualmente usadas en las formulaciones parenterales incluidos, entre otros, agentes antimicrobianos, antioxidantes y similares.

Las presentes composiciones líquidas se administran a un animal de sangre caliente, como seres humanos, ganado vacuno, ovejas, cerdos, perros, caballos, gatos y similares (p. ej., mamíferos tales como seres humanos y animales de compañía y de alimentación) mediante inyección intramuscular o subcutánea. Las formulaciones se prepararán de modo que contengan de 1 a 10% del compuesto bioactivo. Por ejemplo, a un volumen de dosis preferido de aproximadamente 1 ml para tratar un ganado vacuno de 50 kg de peso corporal, la formulación contiene de 50 a 100 mg de compuesto avermectina por ml de solución o de 5 a 10% en p/v. No obstante, en función de la actividad del compuesto y del animal que se esté tratando, son útiles concentraciones del compuesto activo de incluso un 1%.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ningún modo.

Ejemplo de referencia 1

Preparación de formulación inyectable de acción prolongada que contiene 6-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-sulfurpentafluorofenil)-4-(trifluorometiltio)pirazol

El compuesto poli(DL-lactida/glicólido) 75/25 (PLGA, 0,25 g) se disolvió en suficiente glicerol formal para proporcionar una solución de 2,5 ml. En un matraz aparte, el compuesto poli(DL-lactida/glicólido) 75/25 (PLGA, 0,25 g) se disolvió en suficiente triacetina para proporcionar una solución de 2,5 ml. Las dos soluciones con PLGA se mezclaron bien y se añadieron a un matraz que contenía el ingrediente activo (0,50 g). El contenido del matraz se mezcló hasta que el ingrediente activo se disolvió y la solución resultan se esterilizó mediante filtración en un vial y se selló.

Ejemplo de referencia 2

Preparación de una formulación inyectable de acción prolongada que contiene ivermectina

Se siguió el procedimiento general del Ejemplo de referencia 1 para proporcionar las siguientes formulaciones de ivermectina:

Nº	Contenido del fármaco % p/v	Contenido de PLGA % p/v	Proporción de disolvente TA/GF*	Tipo de polímero
1	10	10	20/80	7525
2	10	10	35/65	7525
3	10	6,7	50/50	7525
4	10	5	50/50	7525
5	10	5	50/50	5050

*TA= triacetina; GF= glicerol formal

Con fines comparativos, es decir para ilustrar únicamente cuanto disolvente más se usa en la presente invención en comparación con las composiciones de la técnica anterior: En la preparación 1 de este ejemplo, la triacetina, el disolvente lipófilo, está presente a aproximadamente un 16,45% en peso. En la preparación 2 de este ejemplo, la triacetina, el disolvente lipófilo, está presente a aproximadamente un 29% en peso. En la preparación 3 de este

ejemplo, la triacetina, el disolvente lipófilo, está presente a aproximadamente un 42% en peso. En la preparación 4 de este ejemplo, la triacetina, el disolvente lipófilo, está presente a aproximadamente un 43% en peso.

Ejemplo 1

Preparación de una formulación inyectable de acción prolongada que contiene eprinomectina

- 5 Se siguió el procedimiento general del Ejemplo de referencia 1 para proporcionar las siguientes formulaciones de eprinomectina:

Nº	Contenido de fármaco % p/v	Contenido de PLGA % p/v	Proporción de disolvente TA/GF*	Tipo de polímero
1	10	10	50/50	7525
2	5	5	50/50	6535

- 10 Con fines comparativos, es decir para ilustrar únicamente cuanto disolvente más se usa en la presente invención en comparación con las composiciones de la técnica anterior: En la preparación 2 de este ejemplo, la triacetina, el disolvente lipófilo, está presente a aproximadamente un 45% en peso. Y, se observa que el disolvente lipófilo, en las preparaciones de acuerdo con la presente invención, puede ser el 100% del volumen de disolventes presentes, como se trata en la descripción general anterior.

Ejemplo de referencia 3

- 15 Actividad de la formulación inyectable de acción prolongada que contiene 6-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-sulfurpentafluorofenil)-4-(trifluorometilto)pirazol contra pulgas de perros

- 20 Se trataron tres perros sabuesos con la formulación del ejemplo de referencia 1 a una dosis subcutánea única de 10 mg/kg. Se mantuvo a los perros en ayunas durante al menos 6 horas antes y 6 horas después del tratamiento. El día 1 (día 0= día de la administración del fármaco), se infestó a los animales con aproximadamente 100 pulgas. Se cepilló a los animales y se contaron las pulgas y se eliminaron aproximadamente 48 horas después de la infestación. Se infestó a los animales los días 12 y 26 y se les cepilló, se contaron las pulgas y se eliminaron aproximadamente 48 horas después de la infestación. La infestación/recuento se repitió aproximadamente todos los meses.

- 25 Las muestras de sangre se recogieron de los animales los días 0 a 1, 2, 3 y 6 horas después del tratamiento, el día 1 a las 24 horas del tratamientos y si se observó émesis. También se recogieron muestras de sangre cuando se determinaron los recuentos de las pulgas. Se sometió a los animales a observación cada hora durante las 6 horas posteriores al tratamiento por si se producía émesis. Se ha demostrado una eficacia cercana al 100% durante >12 meses sin que se produjera émesis en los animales tratados. Los perfiles de niveles plasmáticos para cada perro individual se muestran en la Figura 1.

Ejemplo de referencia 4

Perfiles de niveles plasmáticos de formulaciones de ivermectina de acción prolongada en ganado vacuno

- 30 Se determinaron los niveles plasmáticos de ivermectina en ganado vacuno sano tratado con las formulaciones de ivermectina 1, 2 y 3 del ejemplo de referencia 2. Cada formulación se administró a un grupo de cinco animales (de un peso en general de 125 a 250 kg) en forma de una única inyección subcutánea a una dosis de 1 mg/kg. De cada animal tratado se extrajeron muestras de sangre heparinizada de diez ml los días 1-7 (a diario), 10, 14 y, después, semanalmente durante 15 semanas. Los perfiles de niveles plasmáticos (media de los cinco animales en cada grupo) se muestran en la Figura 2.

Ejemplo 2

Perfiles de niveles plasmáticos de formulaciones de eprinomectina de acción prolongada en cerdos

- 40 Los niveles plasmáticos de eprinomectina se determinaron en cerdos tratados con la formulación 2 de eprinomectina del ejemplo 1. En tres cerdos (a los que se inoculó 2.000 huevos infecciosos de *Trichuris suis* el día -50 y oralmente 15.000 larvas infecciosas de *Oesophagostomum* sp. el día 0) se inyectó por vía subcutánea la formulación 2 del ejemplo 1 a una dosis de 1,5 mg/kg. De cada animal se extrajeron muestras de sangre de diez ml los días 3, 7 y, después, semanalmente. El perfil del nivel plasmático se muestra en la Figura 3 (con la formulación alterna de fármaco/PLGA en 100 glicerol formal).

REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición polimérica líquida para la liberación controlada de eprinomectina que consiste esencialmente en:
- (a) de 1 a 10% en p/v de eprinomectina;
 - (b) de 1 a 10% en p/v de copolímero poli(lactida-co-glicólido);
- 5 en la que la proporción en peso entre el copolímero poli(lactida-co-glicólido) y la eprinomectina es 1:1 o inferior y la proporción lactida:glicólido del copolímero poli(lactida-co-glicólido) es de 75:25 a 65:35; y
- (c) una mezcla de disolventes hidrófilos y lipófilos, en la que la proporción en volumen de los disolventes hidrófilos y lipófilos es de 80:20 a 5:95.
- 2.- La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el disolvente lipófilo es triacetina.
- 10 3.- La composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que el disolvente hidrófilo es N-metil-pirrolidona.
- 4.- La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que (a) consiste en aproximadamente 5% en p/v de eprinomectina.
- 5.- La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la proporción lactida:glicólido del copolímero poli(lactida-co-glicólido) es de aproximadamente 75:25.
- 15 6.- La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que (b) es 5% en p/v de copolímero poli(lactida-co-glicólido).
- 7.- Uso de una composición como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la fabricación de un medicamento para tratar a un mamífero.
- 8.- El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el mamífero es un bovino.
- 20 9.- El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el mamífero es ovino.
- 10.- El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el mamífero es canino.
- 11.- Una composición como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para usar en un procedimiento de tratamiento como se ha definido en la reivindicación 8, 9 ó 10.

25

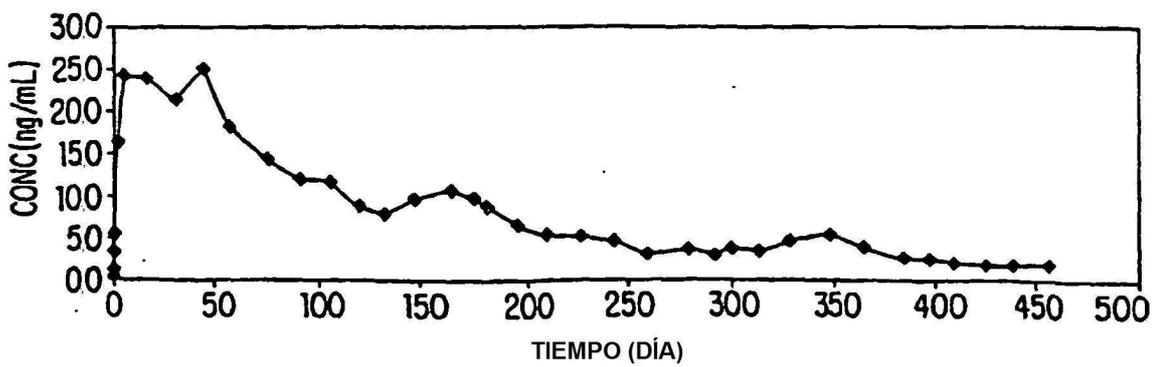
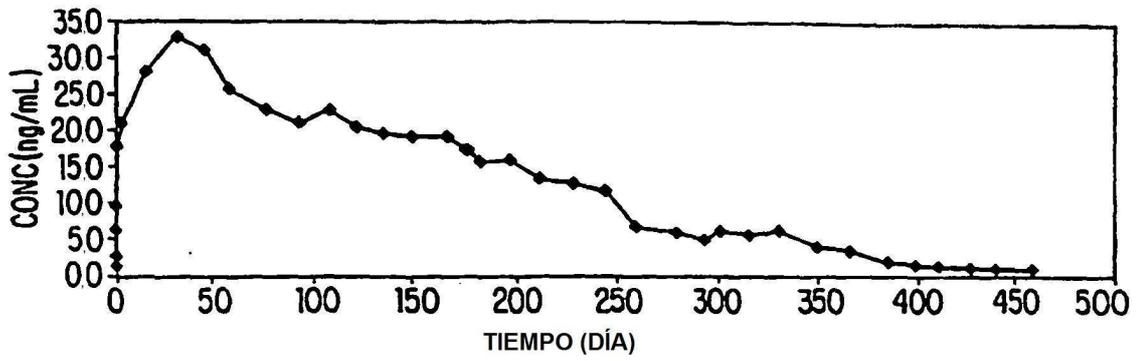
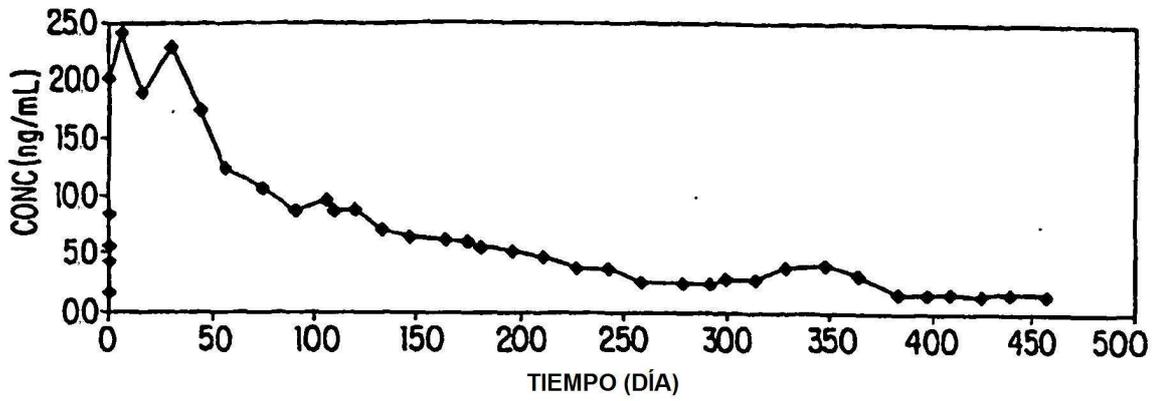


FIG. 1

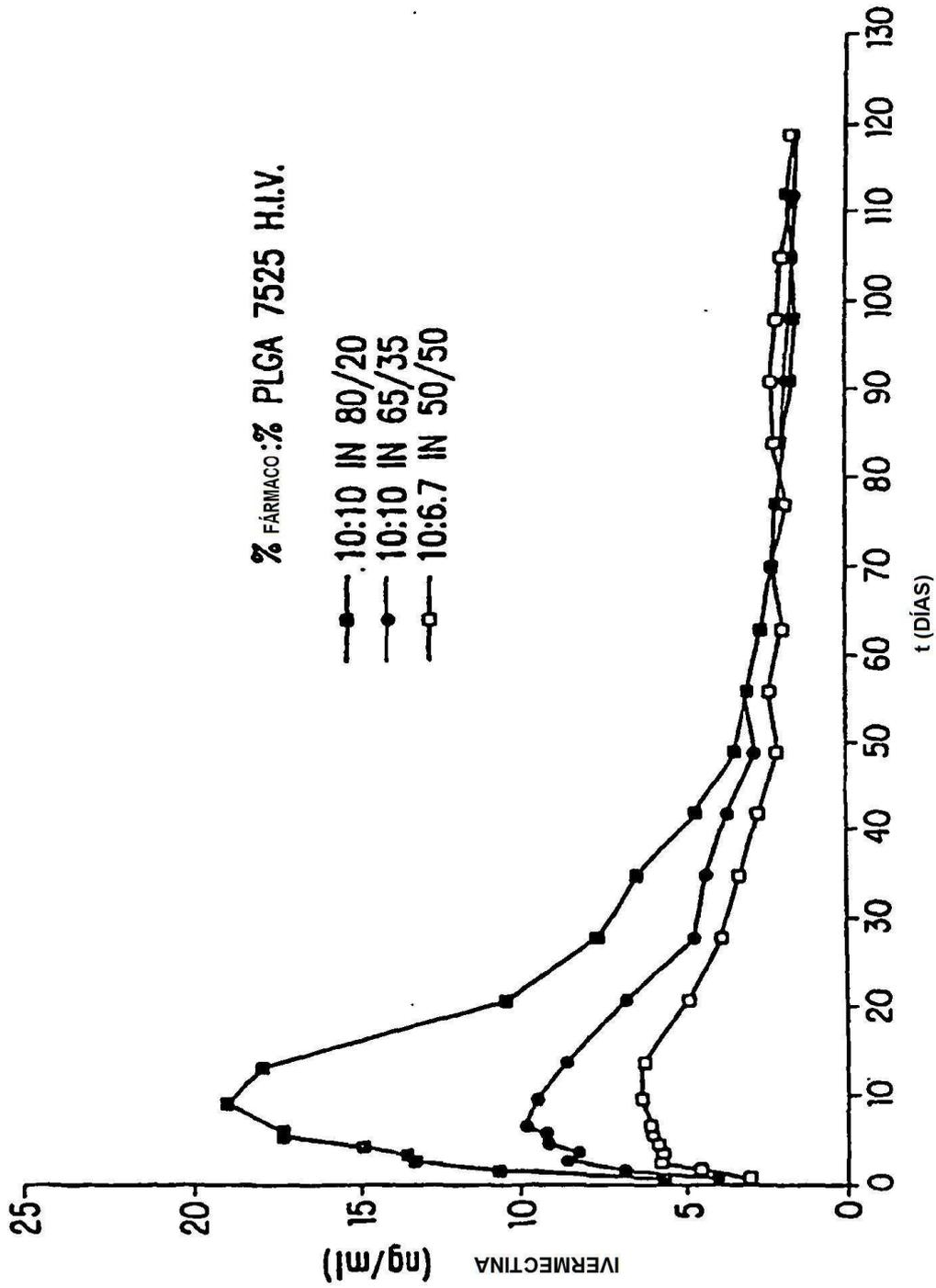


FIG. 2

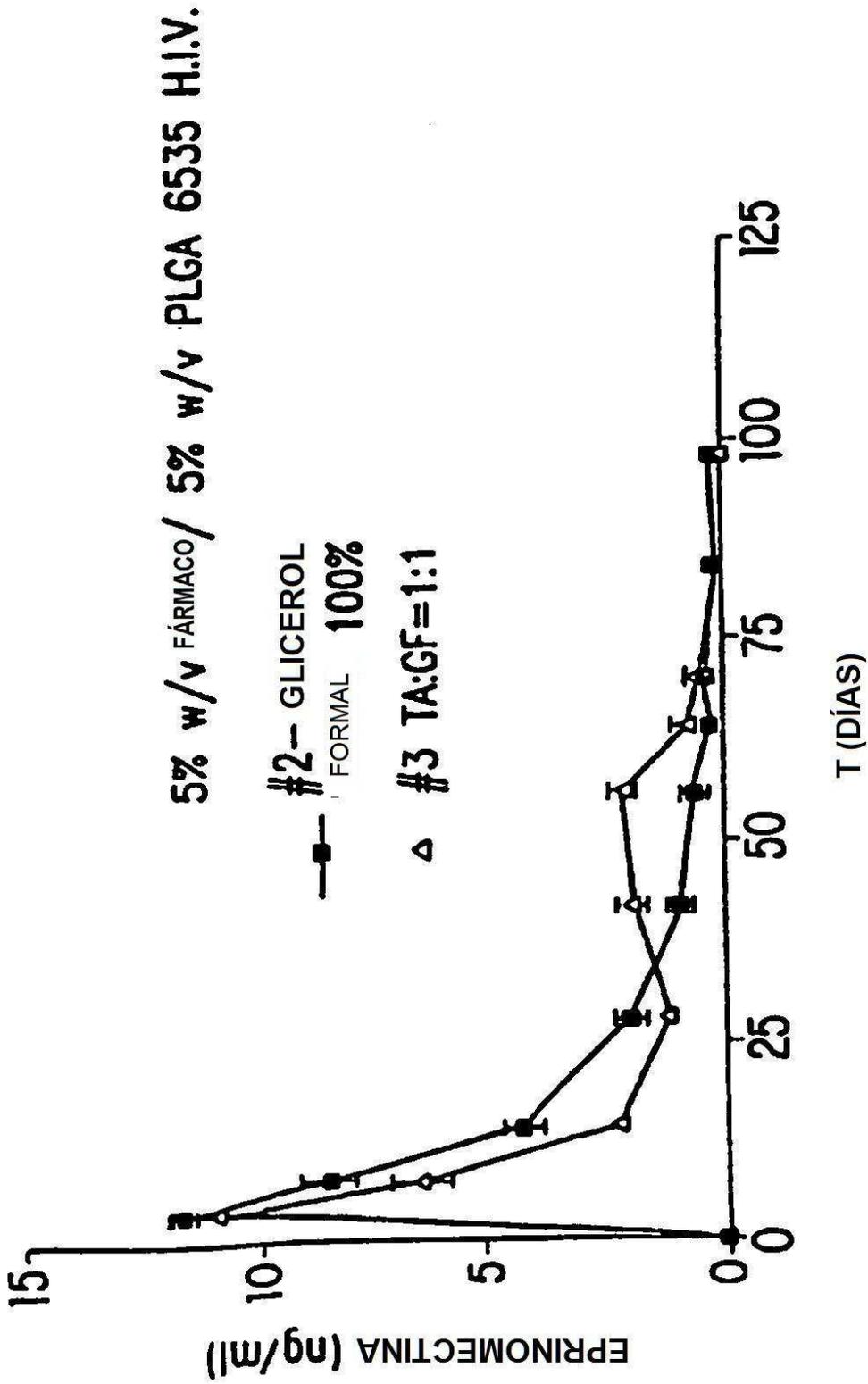


FIG. 3