

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 980**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2003 PCT/FR2003/00797**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2003 WO03075885**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2003 E 03725281 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 1485066**

54 Título: **Composición con propiedades gelificantes destinada al suministro prolongado de sustancias bioactivas**

30 Prioridad:

**12.03.2002 FR 0203059
26.08.2002 US 405720 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.04.2017

73 Titular/es:

**ETHYPHARM (50.0%)
194 Bureaux de la Colline Bâtiment D
92210 Saint-Cloud, FR y
UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL (50.0%)**

72 Inventor/es:

**LEROUX, JEAN CHRISTOPHE y
COUFFIN-HOARAU, ANNE-CLAUDE**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 607 980 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición con propiedades gelificantes destinada al suministro prolongado de sustancias bioactivas.

5 La presente invención es como se define en las reivindicaciones. Se refiere particularmente a una composición líquida termosensible con propiedades gelificantes como medicamento inyectable en un organismo vivo por vía parenteral extravascular, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, intraocular, intracavitaria, por vía vaginal, sobre una herida abierta o durante una intervención quirúrgica, que contiene:

- 10 - un líquido orgánico hidrófobo, seleccionado de entre:
- aceite de soja, escualeno, benzoato de bencilo, cloruro de bencilo, una mezcla de benzoato de bencilo y de alcohol bencílico,
 - 15 • los ésteres de ácidos grasos de glicerol,
 - o su mezcla,
- 20 - una sustancia organogelificante seleccionada de entre éster metílico de N-lauroil L-alanina, éster etílico de N-lauroil L-alanina, éster metílico de N-estearoil L-alanina, éster etílico de N-estearoil L-alanina, y el ácido N-lauroil L-alanina presentando las moléculas la capacidad de unirse entre ellas mediante enlaces de energía baja, y
- 25 - una sustancia bioactiva,

que presenta una forma de organogel cuando entra en contacto con un fluido fisiológico, durante su administración a un cuerpo animal, en particular el hombre, permaneciendo dicho organogel bajo una forma de gel *in vivo* a la temperatura corporal. Dicha composición está destinada a ser administrada a un organismo vivo, para el suministro prolongado de sustancias bioactivas.

30 Dicha composición tiene la capacidad de formar un organogel espontáneamente o mediante enfriamiento, una vez que se pone en contacto con un medio acuoso, y especialmente con un fluido fisiológico. Dicho organogel formado sirve como un soporte para la liberación sostenida de sustancias bioactivas mediante difusión y/o erosión y/o biodegradación gradual del organogel en el organismo.

35 La presente invención comprende asimismo las utilidades que puede tener esta composición en el campo terapéutico y más particularmente en el campo del suministro sostenido de sustancias bioactivas.

40 Se entiende por composición termosensible cualquier composición que pueda cambiar del estado líquido al estado gel en función de la temperatura, y por organogel cualquier gel cuya fase líquida está compuesta por un solvente orgánico.

45 Además, se entiende por sustancia bioactiva cualquier sustancia que tiene la capacidad de actuar sobre un organismo vivo o sobre su funcionamiento para prevenir, curar, aliviar o mejorar el estado de dicho organismo.

Se entiende por líquido orgánico hidrófobo un solvente orgánico o mezcla de solventes orgánicos cuyas moléculas o partes de moléculas tienen un cierto nivel de repulsión hacia las moléculas de agua. Se entiende por solvente hidrófilo un solvente cuyas moléculas establecen interacciones de atracción con moléculas de agua.

50 Los geles se han usado durante mucho tiempo en el campo industrial por las propiedades impartidas a los mismos por su particular estructura física.

55 En efecto, corresponden a un estado intermedio de materia ya que están compuestos tanto por elementos en forma sólida, así como por elementos en forma líquida. Los elementos sólidos forman una estructura tridimensional o matriz, organizada como una red de moléculas interconectadas mutuamente, inmovilizando esta red los elementos presentes en forma líquida.

60 Los geles se pueden clasificar en función del tipo de enlaces que los unen a las moléculas de la fase sólida, o en función del tipo de solvente orgánico o acuoso de la que se compone la fase líquida.

Se entiende por hidrogeles los geles cuya fase líquida es una fase acuosa, para distinguirlos de los organogeles cuya fase líquida es una fase orgánica.

65 Los geles cuya matriz consiste en moléculas unidas entre sí por medio de enlaces covalentes están generalmente en un estado irreversible y estable una vez que se forman. Por el contrario, los geles cuya matriz sólida se obtiene mediante enlaces de baja energía (tales como enlaces de hidrógeno o especialmente enlaces de Van der Waals)

son geles generalmente reversibles, es decir, ellos pueden cambiar del estado gel al estado líquido en función de las condiciones que los rodean (pH, temperatura, fuerza iónica, etc.).

5 En el caso de los geles termosensibles, la temperatura a la cual se observa el cambio de estado se conoce como la temperatura de transición. En el caso particular de los sistemas que muestran un comportamiento histerésico, la temperatura de transición de gel/líquido es diferente de la temperatura de transición de líquido/gel.

10 De esta manera, los geles son utilizados especialmente en la industria farmacéutica por su capacidad de retención con respecto a moléculas bioactivas, especialmente en el contexto de una administración transcutánea de sustancias activas.

Además, esta propiedad de retención se ha explotado para el uso de geles como vectores para el suministro sostenido de productos médicos.

15 De esta manera, la patente US nº 3.932.624 describe la utilización de un hidrogel propuesto para el suministro retardado de saralasin. En dicha patente, el gel se prepara a base de gelatina, la cual diluida en una solución salina fisiológica que contiene la sustancia bioactiva, se llega a impregnar con la misma para formar una estructura gelificada que se puede implantar quirúrgicamente dentro del cuerpo de manera subcutánea. El gel implantado libera gradualmente la sustancia activa que contiene, mediante erosión gradual de dicho gel.

20 Sin embargo, este tipo de utilización necesita la implantación quirúrgica *in situ* de un gel preformado. De esta manera, esta operación provoca tanto gastos elevados, como limitaciones en el paciente.

Para superar este inconveniente, se han desarrollado hidrogeles que se forman *in situ*.

25 De esta manera, recientemente, la solicitud de patente US nº 20010007673 describe la utilización de un hidrogel formado *in vivo* propuesto para el suministro retardado de moléculas bioactivas, especialmente proteínas. Una composición a base de un polímero hidrófilo que incluye alginato, sobre un ion de metal multivalente y sobre la sustancia activa deseada, se inyecta en forma líquida y cambia a forma de gel una vez que se implanta dentro del cuerpo. Además, considerando la naturaleza tixotrópica de la composición en forma de gel, es posible inyectar la composición en forma de gel, por ejemplo usando una jeringa, aplicando una cierta cantidad de presión, después de lo cual la composición regresa a la forma de gel en el cuerpo. Este hidrogel permite una difusión retardada de la sustancia bioactiva dentro de los fluidos corporales.

35 Además, la patente US nº 5.575.815 describe la implantación intracavitaria, es decir, intraarterial o intravenosa, de una composición líquida acuosa que se convierte o se hace viscosa en un hidrogel *in vivo*. El uso de este gel para la incorporación de sustancias activas se contempla especialmente para angioplastia. Los hidrogeles utilizados consisten en polímeros de poliéter.

40 La patente US nº 6.344.488 describe la formación de un gel que depende del pH y de la temperatura controlada, que comprende una mezcla acuosa de quitosán/sal de organofosfato. La adición de una sal dibásica de monofosfato de poliol o de azúcar a soluciones acuosas de quitosán dan como resultado una gelificación que depende del pH y de la temperatura controlada. Los productos médicos se incorporan dentro de dicho gel antes de la gelificación. Las soluciones de quitosán/sal de organofosfato se almacenan a temperaturas bajas en forma de solución y se gelifican *in situ* después de la inyección subcutánea, intraperitoneal o intramuscular seguida de un aumento de temperatura. El hidrogel formado de esta manera se puede utilizar para la liberación de principios activos.

45 La solicitud de patente WO 97/15287 describe un sistema y un método para la administración parenteral (intramuscular, intraperitoneal o subcutánea) de un producto médico en una matriz de polímero biodegradable a un animal de sangre caliente en forma líquida, que da como resultado la formación de una deposición de gel, para la liberación controlada del producto médico. El líquido está en una solución acuosa, en la cual se disuelve o dispersa una cantidad efectiva de un producto médico contenido en una matriz de bloque de copolímero biodegradable. El copolímero tiene una temperatura de gelificación inversa por debajo de la temperatura corporal del animal en el cual se administra y se forma un bloque de polímero hidrófobo y un bloque de polímero hidrófilo.

55 La solicitud de patente WO 99/56725 describe una composición farmacéutica fluida que presenta la capacidad de gelificar instantáneamente en presencia de una fase acuosa, y que comprende además una sustancia activa, 3 a 55% en peso de fosfolípido, 16 a 72% en peso de uno o varios solventes y 4 a 52% en peso de un ácido graso.

60 La solicitud de patente WO 99/13913 describe una composición para la liberación prolongada de principios activos, que comprende un líquido muy viscoso (HVLCM) insoluble en agua y no polimérico, y opcionalmente una sustancia activa.

65 La solicitud de patente EP 1063007 describe una emulsión cosmética bajo la forma de gel que comprende una fase oleosa dispersa en una fase glicólica que contiene un tensioactivo no iónico adecuada para formar una fase laminar en contacto de la fase glicólica, la fase glicólica que contiene glicerina y por lo menos un glicol.

Murdan et al, Journal of pharmaceutical sciences, 1999 describen los organogeles termorreversibles preparados a partir de monoestearato de sorbitán o de monopalmitato de sorbitán.

5 Otras soluciones acuosas termogelificantes se describen en la literatura. Entre éstas se encuentran soluciones de poloxámero (Johnston, T.P. et al., Inulin disposition following intramuscular administration of an inulin/poloxamer gel matrix, J. Parent. Sci. Technol., vol. 43, 279, 1989; Johnston, T.P. et al., Sustained delivery of interleukin-2 from a poloxamer 407 gel matrix following intraperitoneal injection in mice, Pharm Res. 9, 425, 1992; Pec et al., Biological activity of urease formulated in poloxamer 407 after intraperitoneal injection in the rat, J. Pharm Sci., vol. 81, 626, 10 1992) y soluciones de xiloglucan (Miyazaki, S. et al., Thermally reversible xyloglucan gels as vehicles for rectal drug delivery, J. Controlled Release, vol. 56, 75, 1988).

Sin embargo, el principal inconveniente de estos hidrogeles radica en su pobre eficacia en términos de suministro de sustancias bioactivas hidrófilas durante largos periodos de tiempo. Esto se debe especialmente a su alta proporción de agua, lo cual les proporciona un nivel alto de porosidad, induciendo a las sustancias bioactivas hidrófilas presentes en tales geles a ser eliminadas relativamente rápido de la circulación. Este fenómeno de difusión es particularmente importante para moléculas muy hidrófilas de tamaño pequeño, por ejemplo, tales como ciertos productos médicos hidrófilos o ciertos péptidos hidrófilos. Por lo tanto, la eficacia de la liberación sostenida de estas sustancias se reduce.

20 El objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica nueva que tenga la capacidad de formar un organogel que permita la liberación de sustancias activas durante largos periodos de tiempo.

Además, el objetivo de la presente invención es asimismo proporcionar un soporte de liberación retardada que sea tanto biocompatible, como biodegradable, y que además permita ser administrado en forma líquida, es decir, fácil, rápida y económicamente.

Los organogeles ya se han utilizado como un soporte para la liberación retardada de principios activos.

30 El objeto de la presente invención es un organogel hidrófobo generado *in vivo* después de que se ha aplicado en forma líquida. Tales geles ya se han descrito en la técnica anterior.

La solicitud de patente nº WO 94/08623 describe un organogel hidrófobo que contiene lecitina y un solvente para la lecitina hidrófoba, que se utiliza para la liberación retardada de proteínas. El gel se forma *in vivo*, utilizando una solución que se inyecta intramuscular o subcutáneamente, mediante la absorción de agua del medio intersticial durante la inyección.

En contraste, el organogel hidrófobo de la presente invención no se forma mediante la absorción del agua circundante.

40 La presente invención se refiere a una composición líquida termosensible con propiedades gelificantes como medicamento inyectable en un organismo vivo por vía parenteral extravascular, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, intraocular, intracavitaria, por vía vaginal, sobre una herida abierta o durante una intervención quirúrgica, que contiene:

- 45
- un líquido orgánico hidrófobo, seleccionado de entre:
 - aceite de soja, escualeno, benzoato de bencilo, cloruro de bencilo, una mezcla de benzoato de bencilo y de alcohol bencílico,
 - los ésteres de ácidos grasos de glicerol,
 - o su mezcla,
 - 50
 - 55 - una sustancia organogelificante seleccionada de entre éster metílico de N-lauroil L-alanina, éster etílico de N-lauroil L-alanina, éster metílico de N-estearoil L-alanina, éster etílico de N-estearoil L-alanina, y el ácido N-lauroil L-alanina presentando las moléculas la capacidad de unirse entre ellas mediante enlaces de energía baja, y
 - 60 - una sustancia bioactiva,

que presenta una forma de organogel cuando entra en contacto con un fluido fisiológico, durante su administración a un cuerpo animal, en particular el hombre, permaneciendo dicho organogel bajo una forma de gel *in vivo* a la temperatura corporal.

65

La sustancia organogelificante consiste en moléculas que pueden unirse entre sí por medio de enlaces de baja energía para que la extensión del automontaje de estas moléculas sea ventajosamente termorreversible.

5 La composición termosensible en forma líquida según la invención contiene un líquido orgánico hidrófobo, una sustancia organogelificante, cuyas moléculas tienen la capacidad de unirse entre sí por medio de enlaces de baja energía, y una sustancia bioactiva. Ésta cambia a la forma de organogel cuando llega a tener contacto con un fluido fisiológico durante su administración a un cuerpo animal, en particular un hombre, en particular durante la inyección en el cuerpo, por ejemplo, utilizando una jeringa convencional, por medio de la ruta parenteral extravascular o ruta intramuscular subcutánea.

10 Se entiende por ruta parenteral extravascular significa cualquier ruta de penetración en el cuerpo diferente de la ruta digestiva y de la ruta vascular (venas, arterias y vasos sanguíneos).

15 La composición de la invención también se puede administrar intraocularmente, intracavitariamente o en una prótesis antes de su aplicación, vaginalmente, a una herida abierta o durante una cirugía.

20 Muchos documentos describen las composiciones de uso tópico que contienen organogeles a base de lecitina (ver por ejemplo, la patente US nº 6.306.383). La lecitina es una mezcla de fosfolípidos de bajo peso molecular. Las lecitinas son anfóteras, solubles en alcohol y forman una emulsión con agua. Los organogeles a base de lecitina se han descrito como vehículos que son útiles para facilitar la penetración de moléculas de bajo peso molecular (H. Willimann et al., "Organogel lécithine comme matrice pour le transport transdermique des médicaments [Lecithin organogel as a matrix for the transdermal transport of medicinal products]", J. Pharm. Sci., vol. 81, 1992). Los organogeles a base de lecitina se obtienen agregando una pequeña cantidad de agua a una solución de lecitina en solventes orgánicos tales como palmitato de isopropilo o ciclooctano. En estos documentos, el agua se agrega para formar el gel deseado de manera que el organogel se forme antes de que se aplique a la piel.

25 En contraste, los organogeles de la presente invención están en forma líquida cuando se administran a un organismo vivo, y toman la forma de un gel una vez que llegan a tener contacto con un fluido fisiológico. Además, las lecitinas no constituyen sustancias organogelificantes como se define en el contexto de la presente invención.

30 Se entiende por fluido fisiológico cualquier líquido que circula en un cuerpo animal tal como, por ejemplo, líquido linfático, líquido lagrimal, líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico, líquido parenteral y sangre.

35 El organogel formado a partir de la composición según la invención tiene la capacidad de retener moléculas bioactivas y más particularmente moléculas de menos de 100 000 daltons en peso y de naturaleza hidrófila, haciendo posible una liberación de dichas moléculas dentro del cuerpo durante periodos mayores a tres días.

40 Finalmente, dicho organogel formado en el cuerpo a partir de la composición según la invención tiene la capacidad de ser eliminado lentamente mediante erosión y/o biodegradación gradual, sin toxicidad al cuerpo en el cual se implanta.

45 Esta propiedad de gelificación *in situ* según la invención se obtiene utilizando un líquido orgánico hidrófobo, que constituye la fase orgánica de dicho organogel, y por medio de una sustancia organogelificante, que constituye la matriz sólida del organogel.

50 Las moléculas que constituyen esta sustancia organogelificante especialmente son del tipo tal como derivados de éster de ácidos grasos de aminoácidos, los cuales tienen la capacidad de automontarse espontáneamente para formar una matriz que inmoviliza dicho líquido orgánico hidrófobo. Este automontaje molecular se puede obtener mediante enlaces de hidrógeno que llegan a establecerse entre los grupos de tipo alcohol (-OH), ácido (-COOH) y amina (-NH o -NH₂) montados sobre las moléculas organogelificantes.

55 Varios documentos describen la utilización de derivados de L-alanina para gelificar o solidificar los líquidos orgánicos no polares, tales como los hidrocarburos. Pueden mencionarse por ejemplo la solicitud FR 2 281 162, o bien Luo et al, y Bhattacharya et al (en Chemical Communications, 2001). Los organogeles formados no están destinados a la liberación prolongada de principios activos en un organismo vivo.

60 Por otro lado, Hanabusa et al (en Journal of Colloid and Interface Science, 1997), describe la formación de organogeles que utiliza el N-benciloxycarbonil-l-alanina 4-hexadecanoil-2-nitrofenil éster (BLAHN) o el N-benciloxycarbonil-d-alanina 4-hexadecanoil-2-nitrofenil éster (BDAHN) como sustancia organogelificante.

Si es necesario, la gelificación de la composición líquida se induce por el enfriamiento del sitio de aplicación de la composición o por la difusión de un solvente orgánico hidrófilo agregado a la composición de la invención.

65 El solicitante ha seleccionado solventes orgánicos hidrófilos capaces de crear enlaces débiles (por ejemplo: puentes de hidrógenos) con las moléculas de la sustancia organogelificante, y capaces de difundirse dentro del medio acuoso para producir la composición según la invención.

De esta manera, el solvente orgánico hidrófilo introducido dentro de la mezcla que forma la composición según la invención competirá con las moléculas de la sustancia organogelificante, creando con dichas moléculas enlaces débiles (por ejemplo: puentes de hidrógeno) que evitan que dichas moléculas se automonten dentro de una red densa y unificada. La composición según la invención de esta manera permanecerá en forma líquida en tanto que las moléculas de dicho solvente orgánico hidrófilo permanecerán limitadas a las moléculas del organogelificante.

La utilización según la presente invención de la reversibilidad de los enlaces débiles permitirá ventajosamente que la matriz organogelificante se llegue a remontar tan pronto como dicho solvente orgánico hidrófilo se haya difundido dentro del medio circundante.

De esta manera, tan pronto como llegue a tener contacto con una solución acuosa y más particularmente con fluidos fisiológicos tales como líquido intersticial, líquido linfático o líquido intraperitoneal, por ejemplo, dicho solvente orgánico hidrófilo presente en la composición según la invención se difundirá dentro de líquido circundante debido a su hidrofiliidad.

La difusión de dicho solvente orgánico hidrófilo permitirá que posteriormente las moléculas de la sustancia organogelificante se automonten. Al crear una red estructurada, este automontaje permitirá que el líquido orgánico hidrófobo se conserve, provocando que dicha composición cambie de estado líquido a estado gel.

La presente invención de esta manera proporciona un sistema simple para la gelificación *in situ* espontánea y de fácil administración.

Además, la presente invención está basada en las propiedades histerésicas observadas por el solicitante en organogeles a base de sustancias organogelificantes según la invención. El término "histéresis" significa el fenómeno físico observado especialmente para composiciones que se pueden gelificar, que representa la diferencia que existe entre la temperatura de transición del gel/líquido y la temperatura de transición del líquido/gel. Específicamente, con estas propiedades, una composición según la invención que es líquida, y de esta manera fácilmente inyectable, a temperatura ambiente (o a una temperatura en la región de temperatura ambiente) se puede contemplar. Además, con esas propiedades, un organogel según la invención también se puede producir, el cual, una vez formado *in vivo*, permanecerá en forma de gel a la temperatura corporal del organismo bajo consideración. La razón de esto es que tal organogel, si se forma por difusión o por enfriamiento simple, tiene una temperatura de transición de gel/líquido que es superior a la temperatura del sitio de inyección o de aplicación. Consecuentemente, éste es estable completamente en dicho organismo.

Finalmente, la presente invención tiene la ventaja de proporcionar un soporte para la liberación sostenida de productos médicos u otras sustancias activas. Específicamente, el organogel formado en el organismo y según la presente invención comprende una estructura de matriz organizada real que tiene una pequeña afinidad por el medio acuoso circundante, y de esta manera permite una liberación lenta de la sustancia activa mediante difusión, erosión o biodegradación gradual de dicho organogel.

La presente invención proporciona así un soporte simple, efectivo y administrado fácilmente para una liberación sostenida dentro del cuerpo durante un periodo de por lo menos igual a un día, de sustancias tales como sustancias bioactivas y más particularmente de moléculas de naturaleza hidrófila que pesan menos de 100 000 daltons.

Adicionalmente, la composición según la presente invención tiene la ventaja de ser extremadamente barata, tanto en términos de fabricación como se describirá a continuación, así como en términos de acondicionamiento y administración.

Las sustancias organogelificantes según la invención son sustancias cuyas moléculas tienen la capacidad de unirse entre sí por medio de enlaces de baja energía, y especialmente por medio de enlaces de hidrógeno, permitiendo la formación de una matriz termosensible. Estas moléculas son N-lauroil L-alanina, éster etílico de N-lauroil L-alanina, éster metílico de N-estearoil L-alanina, éster etílico de N-estearoil L-alanina, y el ácido N-lauroil L-alanina.

Estas sustancias son preferentemente biocompatibles y no permiten el desarrollo de metabolitos que son tóxicos o peligrosos para el cuerpo durante su degradación por dicho cuerpo.

Son derivados de alanina o derivados ésteres de ácidos grasos de alanina, que presentan a la vez una buena biocompatibilidad y poder organogelificante satisfactorio, y en su mayoría confieren unas propiedades histerésicas al sistema gelificado. Estas propiedades se reflejan mediante un cambio del estado líquido al estado gel a una temperatura diferente de la observada durante el cambio de la forma de gel a la forma líquida de dicha composición. El solicitante ha apreciado meritoriamente que la diferencia entre estas dos temperaturas de transición varían en función del tipo de líquido orgánico hidrófobo utilizado, y de la cantidad de la sustancia organogelificante utilizada.

De esta manera, el solicitante ha realizado unas composiciones según la invención (figuras 1 a 4) y unas composiciones a título de ejemplo comparativo (figuras 5 a 7) cuyas temperaturas de transición y diferencias entre

estas temperaturas se pueden ajustar mediante una simple modificación de estos dos parámetros. Los resultados que reflejan estas variaciones se muestran en las figuras 1 a 7 (figuras 1 a 4, según la invención (figuras 5 a 7) a título de ejemplo comparativo).

5 Preferentemente, la diferencia entre estas dos temperaturas de transición se selecciona de manera que la temperatura de transición de líquido/gel sea inferior a la temperatura corporal del organismo vivo bajo consideración en el caso en el que el organogel se administra sin un solvente orgánico hidrófilo, y de manera que la temperatura de transición de gel/líquido sea superior a la temperatura mencionada anteriormente.

10 De esta manera, los derivados de alanina tal como ácido de N-lauroil-L-alanina (LA) o derivados de éster de alanina tales como éster metílico de N-lauroil-L-alanina (LAM), éster etílico de N-lauroil-L-alanina (LAE), éster metílico de N-estearoil-L-alanina (SAM) o éster etílico de N-estearoil-L-alanina (SAE) se utilizarán preferentemente como la sustancia organogelificante según la invención.

15 La cantidad de la sustancia organogelificante depende del tipo de líquido orgánico hidrófobo utilizado y de la temperatura de transición que se debe seleccionar para el organogel según la invención.

Sin embargo, la proporción de esta sustancia se elige ventajosamente entre 0,5 y 50% en peso con relación al peso total de dicha composición.

20 El solicitante ha descubierto que la utilización de una sustancia organogelificante de éster metílico de N-lauroil-L-alanina, permite que dicha composición cambie al estado gelificado mediante un enfriamiento simple por debajo del umbral de transición de líquido/gel y permite que permanezca en el estado gel a una temperatura superior a la temperatura de transición de líquido/gel, en particular la temperatura del organismo vivo.

25 En efecto, el solicitante ha apreciado que el organogel formado mediante enfriamiento es estable en la escala de temperaturas entre la temperatura de transición de líquido/gel y la temperatura de transición de gel/líquido.

30 Este conjunto de observaciones permitió al solicitante desarrollar una composición termosensible con propiedades gelificantes que tienen la capacidad de cambiar a la forma gelificada mediante un enfriamiento local simple y de mantener este estado gelificado a la temperatura corporal. En este caso particular de la invención, la cantidad de solvente orgánico hidrófilo puede ser extremadamente pequeña, o inclusive cero, ya que la gelificación toma lugar enfriando la composición en lugar de difundir dicho solvente orgánico hidrófilo.

35 Esta forma de realización es particularmente ventajosa ya que se puede liberar de la presencia del solvente orgánico hidrófilo y de esta manera el procedimiento para preparar la composición según la invención se puede simplificar adicionalmente y también se puede reducir su precio de venta.

40 De esta manera, según una forma de realización particular, la composición termosensible según la invención contiene una proporción de éster metílico de N-lauroil-L-alanina que es suficiente para permitir que dicha composición cambie del estado líquido al estado organogel mediante un enfriamiento simple de dicha composición en contacto con su sitio de inyección dentro del organismo.

45 Tal enfriamiento tiene que ser suficiente para provocar que dicha composición, aplicada en forma líquida, cambie a su forma gelificada. Este enfriamiento, el cual se puede llevar a cabo mediante la aplicación externa de un objeto frío tal como un paquete de hielo o una compresa fría o cualesquier otros medios de enfriamiento alrededor del sitio de inyección, debe permitir un enfriamiento local, para disminuir la temperatura de transición de líquido/gel de dicha composición.

50 De esta manera, la composición según la invención se encuentra preferentemente en forma líquida y a la temperatura del sitio de aplicación, presenta una temperatura de transición de gel/líquido que es superior a la temperatura corporal y una temperatura de transición de líquido/gel que es inferior a la temperatura del organismo bajo consideración o del área dentro de la cual se implanta el gel. Específicamente, la temperatura de la piel puede ser unos cuantos grados inferior a la temperatura general del organismo.

55 En una forma de realización preferida, la proporción de éster metílico de N-lauroil-L-alanina en dicha composición es suficiente para que la temperatura de transición de líquido/gel esté por debajo de la temperatura corporal (en general 37°C) y para que la temperatura de transición de gel/líquido sea superior a la temperatura corporal (en general 37°C).

60 Aún más preferentemente, la composición según la invención debe comprender una temperatura de transición de líquido/gel inferior a 30°C y una temperatura de transición de gel/líquido superior a +35°C.

65 De esta manera, la composición según la invención preferentemente es una composición cuya variación entre la temperatura de transición de líquido/gel y la temperatura de transición de gel/líquido ventajosamente es de por lo menos 20°C, estando la temperatura de transición de líquido/gel comprendida preferentemente entre +5°C y +36°C.

El líquido orgánico hidrófobo de la composición según la invención es un solvente orgánico hidrófobo o una mezcla de diferentes solventes orgánicos hidrófobos.

- 5 Las mezclas de diferentes solventes orgánicos hidrófobos tienen la ventaja de modificar el perfil de gelificación o de facilitar la solubilización de ciertas sustancias bioactivas.

Los solventes orgánicos hidrófobos que se pueden utilizar para realizar la composición según la invención pertenecen al grupo de solventes orgánicos inmiscibles en agua que pueden crear una estructura de tipo organogel, en presencia de una cantidad suficiente de sustancia organogelificante como se describió anteriormente.

Estos solventes preferentemente son biocompatibles, es decir, tolerados por el organismo huésped, y activadores o no activadores de una pequeña reacción inmunitaria, por ejemplo de tipo inflamatoria o alérgica.

- 15 Finalmente, debe apreciarse que resulta preferido usar solventes orgánicos hidrófobos que son líquidos a temperatura ambiente, que simplifica el procedimiento para fabricar y administrar la composición según la invención.

Se utilizan unos solventes orgánicos que se puedan degradar lentamente, es decir, que no sean metabolizados rápidamente por las enzimas presentes en el sitio de inyección, y particularmente por lipasas.

20 De esta manera, los solventes orgánicos hidrófobos según la invención pertenecen al grupo que comprende aceites de plantas, aceites semisintéticos y ciertos ésteres de ácidos grasos, especialmente glicerol (en particular, diglicéridos y triglicéridos).

- 25 De esta manera se puede contemplar utilizar aceite vegetal biocompatible, aceite de soja.

Preferentemente, se utiliza como un solvente orgánico hidrófobo el aceite vegetal de soja con un comportamiento gelificante adecuado, biodegradabilidad baja y con una biocompatibilidad excelente.

- 30 Entre los ésteres de ácidos grasos que se pueden utilizar como solventes orgánicos hidrófobos según la invención, se utilizan ésteres de ácidos grasos de glicerol, especialmente triglicéridos. Más preferentemente, se utilizarán triglicéridos de cadena media (inferior a 18 átomos de carbono) tal como Labrafac CC®, que comprende dos ácidos grasos de 8 y 10 átomos de carbono.

- 35 Entre los solventes sintéticos o semisintéticos que se pueden utilizar como solventes orgánicos hidrófobos según la presente invención, se puede hacer mención especialmente de escualeno, benzoato de bencilo, cloruro de bencilo y mezclas de benzoato de bencilo/alcohol bencílico. La presente invención comprende además Crodamol® GTCC-PN.

Los aceites y los solventes orgánicos hidrófobos sintéticos también se pueden combinar.

- 40 Se entiende por solvente orgánico hidrófilo según la invención un solvente que tiene una alta afinidad por un medio acuoso, es decir, que es miscible en agua.

45 El tipo de solvente orgánico hidrófilo que se puede utilizar en la presente invención ventajosamente es un solvente que puede actuar como un inestabilizador para el organogel, es decir, que puede crear enlaces débiles con las moléculas organogelificantes. Además, dicho solvente es biocompatible ventajosamente, es decir, tolerado por el cuerpo, tal que su difusión da como resultado o no una pequeña reacción inmunitaria de tipo inflamatoria o alérgica. De esta manera, preferentemente será utilizado para poner en práctica la presente invención, un solvente que se ha sometido a prueba para uso parenteral.

- 50 Dicho solvente orgánico hidrófilo según la invención será utilizado ventajosamente en proporciones inferiores a 60% en peso de dicha composición, y más preferentemente inferiores a 20%.

55 Se pueden mencionar de entre los solventes hidrófilos los solventes tales como alcoholes, por ejemplo etanol, glicerol, propilenglicol, poli(etilen) glicol de bajo peso molecular, alcohol bencílico o clorobutanol, y mezclas de los mismos. Además, otros solventes miscibles en agua se pueden considerar, tal como sulfóxido de dimetilo (DMSO), N-metilpirrolidona, N,N-dimetilacetamida, furfural, glicerol formal, isopropilidenglicerol, lactato de etilo, ácido acético o ácido láctico, y mezclas de los mismos.

- 60 Estos ejemplos no son limitativos, y se puede contemplar completamente poner en práctica la invención utilizando otros compuestos orgánicos hidrófilos con propiedades que inestabilizan al gel, es decir, la capacidad para crear enlaces débiles con la sustancia organogelificante según la invención.

65 Las sustancias bioactivas que se pueden liberar dentro del cuerpo del organogel según la presente invención ventajosamente son sustancias que son difíciles de empaquetar para una liberación sostenida, tal como moléculas

de bajo peso molecular de naturaleza hidrófila o muy hidrófila. Ventajosamente, dicha sustancia bioactiva será utilizada en proporciones de 0,5% a 70% en peso de la composición según la invención.

5 De esta manera, el solicitante ha sometido a prueba la liberación de un organogel preformado de moléculas de dextrano marcadas con una molécula fluorescente: FITC (isotiocianato de flúor).

10 Se realiza un seguimiento del perfil de liberación del dextrano *in vitro* durante 20 días valorando la fluorescencia, como se muestra en la figura 8. La fluorescencia se midió mediante un muestreo simple de una solución acuosa de solución salina reguladora de pH de fosfato.

15 De esta manera, la liberación se puede diseñar durante periodos mayores a 3 días para proteínas especialmente de interés terapéutico, tal como α -interferón, β -interferón, somatostatina, calcitonina, heparina, interleucinas o eritropoyetina, para péptidos, aminoácidos o vitaminas.

20 Estos ejemplos de ninguna manera son limitativos, y otro tipo de moléculas, en particular otras proteínas, se pueden contemplar completamente para la liberación sostenida de un organogel según la invención.

25 La liberación dentro del cuerpo, a partir del organogel según la invención, de moléculas tal como ciertas hormonas y especialmente ciertas hormonas peptídicas tal como la hormona del crecimiento humano, hormona tireotropa o leuprorrelina, de esta manera se pueden contemplar.

De esta manera, se puede contemplar utilizar la presente invención para la liberación sostenida dentro del cuerpo, en particular, de ácidos nucleicos, oligonucleótidos o derivados de ácidos nucleicos.

30 De manera similar, se puede contemplar completamente poner en práctica la presente invención con la finalidad de disolver y posteriormente liberar, en una manera sostenida, sustancias bioactivas hidrófobas, es decir, sustancias con una fuerte afinidad por el organogel y una afinidad débil por el medio acuoso circundante.

De esta manera, la presente invención se puede utilizar para un gran número de sustancias de interés terapéutico o médico para las cuales se desea una liberación sostenida dentro del cuerpo.

A título de ejemplo, la composición según la presente invención se puede preparar de la siguiente manera.

35 **Caso de un sistema de gelificación por difusión**

El agente organogelificante primero se disuelve espontáneamente o mediante calentamiento y/o agitación en el solvente orgánico hidrófilo.

40 A continuación, la sustancia activa y el(los) solvente(s) orgánico(s) hidrófobo(s) se incorporan dentro de esta mezcla, y de esta manera se pueden presentar dos casos:

a) Ya sea que la sustancia activa sea soluble en la fase orgánica así formada:

45 En este caso, la sustancia activa se solubiliza en la fase orgánica formada. La solubilización tiene lugar espontáneamente o mediante calentamiento, con o sin agitación.

50 En este caso, también se puede contemplar solubilizar dicha sustancia activa directamente dentro del solvente orgánico hidrófobo.

b) O la sustancia activa es poco soluble o insoluble en la fase orgánica:

55 En este caso, la sustancia activa primero se puede "humedecer" dispersándola en la fase orgánica formada por el solvente orgánico hidrófilo y la sustancia organogelificante. Después de la agitación, se forma entonces una suspensión de sustancia activa en la mezcla. Posteriormente, esta suspensión se puede agregar a los otros componentes de la composición según la presente invención.

60 También es posible disolver la sustancia activa en una cantidad mínima de agua. Esta solución acuosa de sustancia activa se agregará a la fase orgánica formada por el solvente orgánico hidrófilo y la sustancia organogelificante. Posteriormente, esta fase acuosa se emulsiona en la fase orgánica mediante una fuerte agitación. Cuanto mayor es la agitación, más pequeño en tamaño de las partículas acuosas formadas en la suspensión orgánica y más estable la emulsión. Esta emulsión posteriormente se puede usar para la preparación de una composición según la invención.

65 Sin embargo, debe apreciarse, que esta técnica que utiliza una emulsión tiene la ventaja de conservar las moléculas del complejo de sustancia activa en una microatmósfera acuosa, que limita mucho las rupturas a las cuales pueden

estar expuestas las moléculas cuando son sujetas al cambio de medio ambiente, en particular las posibilidades de desnaturalizar la sustancia.

5 El líquido orgánico hidrófobo posteriormente se agrega a la mezcla obtenida previamente, opcionalmente con agitación y/o calentamiento moderado hasta que se obtiene una mezcla homogénea.

10 Esta mezcla homogénea según la invención posteriormente se puede inyectar en un organismo vivo por medio de la ruta parenteral extravascular que utiliza una jeringa convencional para inyecciones subcutáneas. Después de una fase de latencia que depende de la formulación seleccionada, se observa la formación de un área endurecida en el sitio de inyección, que indica la formación *in vivo* del organogel según la invención.

15 Si dicho organogel no se retira quirúrgicamente, dependiendo de su tamaño y de la naturaleza de sus componentes, se puede biodegradar y/o erosionar gradualmente en el cuerpo durante un largo o corto periodo. Esta biodegradación gradual dará como resultado la liberación de la sustancia activa que puede estar contenida en el organogel según la invención.

Se selecciona preferentemente producir organogeles cuya biodegradación esté comprendida en periodos superiores a 3 días.

20 **Caso de un sistema de gelificación por enfriamiento**

En este caso, la sustancia organogelificante con propiedades de histéresis en primer lugar se mezcla con el solvente orgánico hidrófobo.

25 A continuación, la sustancia activa se incorpora dentro de esta mezcla. Si la sustancia activa es organosoluble, ésta se disolverá en la mezcla directamente o con agitación moderada. Cuando la sustancia activa es poco organosoluble o no organosoluble, dicha sustancia se dispersa, como se mencionó anteriormente, en la fase orgánica o se prepara una emulsión estable de sustancia activa predisuelta en agua, como se mencionó anteriormente, en la fase orgánica formada.

30 La composición así formada es estable y preferentemente líquida a temperatura ambiente. Ésta se inyecta, por ejemplo, por medio de la ruta parenteral extravascular.

35 Inmediatamente después de la inyección, un objeto frío (o cualquier otro sistema de enfriamiento) se pone en contacto con el sitio de inyección durante un largo tiempo para permitir la gelificación *in situ* de la composición según la presente invención.

40 Cuando la gelificación se completa, se retira el sistema de enfriamiento. El sitio de inyección posteriormente regresa a la temperatura corporal, y el organogel según la invención permanece estable a dicha temperatura.

45 La composición termosensible con propiedades gelificantes según la invención se puede utilizar, por ejemplo, para el suministro retardado de sustancias bioactivas durante largos periodos, es decir, durante periodos de por lo menos un día hasta una semana, generalmente más de 3 días. Esta composición de esta manera puede servir como un soporte para el suministro retardado de sustancias de cualquier tipo, especialmente de sustancias de interés terapéutico o médico.

50 De esta manera, se puede contemplar utilizar la composición termosensible según la invención para el suministro retardado de productos médicos que necesitan mantenerse a un nivel constante en la sangre. De esta manera, esta invención demuestra ser particularmente ventajosa para productos médicos administrados ordinariamente varias veces al día y propuestos para mantener un nivel terapéutico efectivo en el cuerpo.

De esta manera, se puede contemplar utilizar la invención para sustancias terapéuticas tal como morfina o productos médicos que actúan como reguladores del sistema cardiovascular o del sistema nervioso.

55 De manera similar, se puede contemplar utilizar la composición según la invención con la finalidad de superar ciertas deficiencias en el cuerpo, especialmente deficiencias de vitaminas u hormonas. De esta manera, la presente invención puede servir como un soporte para el suministro sostenido de hormonas que necesitan tomarse diariamente, y que actualmente todavía se administran mediante inyección, que es un modo doloroso y limitativo de administración. Considerando su fácil administración, su seguridad y su bajo coste, un soporte de liberación mediante un organogel eliminaría estos contratiempos para el paciente.

60 Esta composición también se puede utilizar para la fabricación de un producto médico propuesto para inyectarse dentro del cuerpo por medio de la ruta parenteral extravascular y especialmente de manera subcutánea, intradérmica, intraperitoneal o intramuscular, intraocular, intravascular o vaginal, sobre una herida abierta o durante una intervención quirúrgica.

65

Además, se puede permitir la fabricación de un producto médico propuesto para utilizarse como un vector para la liberación sostenida de sustancia(s) bioactiva(s) dentro del organismo.

Figuras

5 la figura 1 representa un diagrama de la temperatura de transición de líquido-gel (líneas continuas) y de la temperatura de transición de gel-líquido (líneas punteadas) para el éster metílico de N-lauroil-L-alanina (LAM) en presencia de benzoato de bencilo (círculos) o de una mezcla de benzoato de bencilo/de alcohol bencílico al 5% (triángulos).

10 la figura 2 representa un diagrama de la temperatura de transición de líquido-gel (líneas continuas) y de la temperatura de transición de gel-líquido (líneas punteadas) para LAM en presencia de aceite de soja (rombos) o de Labrafac® CC (cuadrados).

15 la figura 3 representa un diagrama de la temperatura de transición de líquido-gel (líneas continuas) y de la temperatura de transición de gel-líquido (líneas punteadas) para el éster etílico de N-lauroil-N-alanina (LAE) (triángulos) en presencia de aceite de soja.

20 la figura 4 representa un diagrama de la temperatura de transición de líquido-gel (líneas continuas) y de la temperatura de transición de gel-líquido (líneas punteadas) para LAM (cuadrados) y para el éster metílico de N-estearoil-L-alanina (SAM) (rombos) en presencia de oleato de etilo.

25 la figura 5 representa un diagrama de las temperaturas de transición de gel-líquido para LAM (cuadrados), LAE (triángulos), SAM (círculos), éster etílico de N-estearoil-N-alanina (SAE) (cruces) y para ácido N-lauroil-N-alanina (LA) (rombos) en presencia de aceite de maíz.

30 Las figuras 6 y 7 representan diagramas de las temperaturas de transición de gel-líquido para LAM (cuadrados), LAE (triángulos), SAM (círculos), SAE (cruces) y LA (rombos) en presencia de aceite de alazor y Crodamol® GTCC-PN (triglicéridos), respectivamente.

la figura 8 representa el seguimiento durante 20 días del perfil de liberación *in vitro* de FITC-dextrano (peso molecular = 9500) de un gel que consiste en aceite de soja y 30% de LAM en PBS a 37°C.

35 la figura 9 representa una fotografía de un implante según el ejemplo 5, en el sitio de inyección.

Ejemplo 1. Formación *in vivo* de un organogel a partir de una composición según la invención

Este ejemplo busca confirmar que la composición según la invención puede realmente gelificar *in vivo*. Las pruebas se llevaron a cabo en ratas.

40 Se utilizó el aceite de soja como solvente orgánico hidrófobo según la invención y se utilizó el etanol como solvente orgánico hidrófilo según la invención.

La sustancia organogelificante seleccionada es LAM (éster metílico de N-lauroil-L-alanina).

45 Las proporciones utilizadas se resumen en la tabla siguiente:

Producto	Función	Proporción
LAM	Agente organogelificante	20% p/v
Aceite de soja	Solvente orgánico hidrófobo	qs100 ml
Etanol	Solvente orgánico hidrófilo	14% v/v

50 El agente organogelificante se disuelve inicialmente en el etanol. Después, el aceite de soja se agregó a esta mezcla. La mezcla obtenida de esta manera se agitó y se calentó hasta su homogeneización completa. Esta mezcla permanece estable y líquida a temperatura ambiente.

55 La composición obtenida de esta manera posteriormente se inyectó subcutáneamente. Esta inyección se aplicó en el área dorsal, utilizando una jeringa convencional para inyección subcutánea. Después de 2 horas, se sacrificó al animal y se extrajo un gel del sitio de inyección, demostrando la formación *in vivo* del organogel.

Ejemplo 2. Formación *in vivo* de un organogel a partir de una composición según la invención

60 Se utilizó el aceite de soja como solvente orgánico hidrófobo según la invención, y se utilizó el etanol como solvente orgánico hidrófilo según la invención.

La sustancia organogelificante seleccionada es LAM (éster metílico de N-lauroil-L-alanina).

Las proporciones utilizadas se resumen en la tabla siguiente:

Producto	Función	Proporción
LAM	Agente organogelificante	30% p/v
Aceite de soja	Solvente orgánico hidrófobo	qs100 ml
Etanol	Solvente orgánico hidrófilo	18% v/v

- 5 El procedimiento de inyección es idéntico al del ejemplo 1, como es la apariencia de un organogel 2 horas 30 minutos después de la inyección.

Ejemplo 3. Fabricación de una composición según la invención que contiene FITC-dextrano

- 10 Esta composición permite la medición *in vitro* de la liberación gradual de la sustancia activa contenida en un organogel preformado.

Se utilizó el FITC-dextrano como principio activo, lo cual permitirá, mediante la valoración de la fluorescencia combinada, la cantidad de dextrano liberado por el organogel según la invención que será medida.

- 15 Ver figura 8.

Cada punto representa el valor medio +/-ds (n=3). El área de gel expuesta fue de 0,64 mm².

Producto	Función	Proporción
FITC-dextrano	Sustancia activa	1,3% p/p
LAM	Agente organogelificante	30% p/v
Aceite de soja	Solvente orgánico hidrófobo	qs 100 ml

- 20 El LAM inicialmente se disolvió en caliente en el aceite de soja. Después, el FITC-dextrano se dispersó en caliente en la fase orgánica formada, después se molió usando un mortero, hasta que se obtuvo una composición líquida homogénea.

- 25 Esta mezcla líquida posteriormente se introdujo gelificada mediante enfriamiento en un tubo de ensayo. Se agregó al gel una solución salina-acuosa de solución salina reguladora de pH de fosfato.

- 30 A continuación se tomaron muestras del líquido que circunda al organogel según la invención durante un periodo de 20 días. La fluorescencia emitida por estas muestras posteriormente se puede valorar y de esta manera se puede confirmar la liberación sostenida de FITC-dextrano dentro del medio circundante. En el caso en el que dicho gel se administre *in vivo* y según la presente invención, se deberá agregar un solvente orgánico del tipo de etanol para inhibir el proceso de gelificación antes de la inyección.

- 35 Los resultados de esta prueba se resumen en la figura 8.

Ejemplo 4. Demostración *in vivo* de las propiedades histerésicas de un organogel según la invención. Ejemplo de gelificación sin un solvente hidrófilo

- 40 La solución organogelificante se prepara a partir de los siguientes componentes:

Producto	Función	Proporción
LAM	Agente organogelificante	40% p/v
Benzoato de bencilo / alcohol bencílico al 5%	Solvente orgánico hidrófobo	qs100 ml

Las propiedades histerésicas de este organogel se determinaron por adelantado de manera que la temperatura de transición de líquido/gel sea inferior a 30°C y la temperatura de transición de gel/líquido sea superior a 37°C.

- 45 La solución organogelificante inicialmente se llevó al estado líquido mediante calentamiento, y posteriormente se inyectó a una rata un volumen de 180 µl de esta solución enfriada a temperatura ambiente. Una vez que la inyección se completó, se aplicó una compresa a 4°C al sitio de inyección durante 3 minutos, para reducir la temperatura del mismo y llevarla a aproximadamente la temperatura de gelificación.

- 50 Se sacrificó el animal 2 horas 30 minutos después de la inyección y se hizo una observación visual de la forma del implante. Posteriormente el implante se extrajo del sitio de inyección y se pesó.

En este experimento, el implante tuvo una forma discoide de aproximadamente 1 cm de diámetro y un peso de 130 mg.

Ejemplo 5. Formación de un organogel *in vivo* a partir de una matriz que consiste en una mezcla de solventes orgánicos hidrófobos

5 En este ejemplo, se desea verificar la capacidad del agente organogelificante para gelificar *in vivo* un organogel que consiste en una mezcla de solventes orgánicos hidrófobos. Las pruebas se llevaron a cabo en ratas.

Se utilizaron solventes orgánicos hidrófobos según la invención: aceite de soja y oleato de etilo, y etanol como solvente hidrófilo.

10 La sustancia organogelificante seleccionada es LAM (éster metílico de N-lauroil-N-alanina).

La sustancia bioactiva seleccionada es acetato de leuprorrelina. Se realiza una solución acuosa de acetato de leuprorrelina a 0,67% p/v en una primera etapa.

15 Las proporciones utilizadas se resumen en la tabla siguiente:

Producto	Función	Proporción
LAM	Agente organogelificante	20% p/v
Etanol	Solvente orgánico hidrófilo	12% v/v
0,67% p/v de solución de acetato de leuprorrelina	Fase dispersa que contiene la sustancia bioactiva	8% v/v
Aceite de soja/oleato de etilo (50/50 v/v)	Solvente orgánico hidrófobo	qs 100 ml

20 El agente organogelificante inicialmente se disolvió en una mezcla caliente de aceite de soja y oleato de etilo. Después, el etanol se agregó a esta mezcla. La mezcla obtenida de esta manera se agitó y se calentó hasta homogenizarse completamente. Esta mezcla permanece estable y líquida a temperatura ambiente. El acetato de leuprorrelina se disolvió en agua destilada y posteriormente se agregó a la mezcla líquida. Esta mezcla se agitó y posteriormente se emulsionó mediante ultrasonificación durante dos minutos.

25 Esta composición obtenida de esta manera a continuación se inyectó subcutáneamente. La inyección se aplicó en el área dorsal de la rata utilizando una jeringa convencional para inyección subcutánea. Después de dos horas se sacrificó al animal y se extrajo un gel del sitio de inyección, demostrando la formación *in vivo* del organogel que consiste en una mezcla de solventes orgánicos hidrófobos. La figura 9 representa la forma del implante, obtenida según la composición descrita en este ejemplo, en el sitio de inyección.

30 **Ejemplo 6. Formación de una emulsión que contiene una sustancia bioactiva que será incluida dentro de la composición según la invención**

35 Se busca diseñar una emulsión estable agua-en-aceite (Ag/Ac) que contenga una sustancia bioactiva hidrófila tal como acetato de leuprorrelina disuelta en la fase acuosa (fase dispersa).

La sustancia bioactiva seleccionada es acetato de leuprorrelina. Se disuelve en agua en una proporción de 7,62% p/v.

40 La emulsión se estabiliza con dos agentes tensioactivos, polisorbato 20 (Tween 20) y trioleato de sorbitán (Span 85), la proporción de cada uno se ajustó como una función del balance hidrófilo/hidrófobo de la emulsión que será diseñada.

45 Las proporciones utilizadas se resumen en la tabla siguiente:

Producto	Proporción
7,62% p/v de solución de acetato de leuprorrelina	12,2%
10% p/v de solución de Tween 20 en agua	7,8%
10% p/v de solución de Span 85 en aceite de soja	2,2%
Aceite de soja	77,8%

50 Se preparó una solución 10% p/v de Span 85 en aceite de soja y una solución 10% p/v de Tween 20 en agua. Las fases diferentes se combinan a continuación y la mezcla se agitó y se calentó hasta homogenizarse completamente. Esta mezcla permanece estable y líquida a temperatura ambiente y se puede agregar directamente a una mezcla de aceites, agente organogelificante y N,N-dimetilacetamida (DMAc) (ver ejemplo 7).

Ejemplo 7. Formación de un organogel *in vitro* utilizando una composición que contiene una emulsión y un solvente orgánico hidrófilo diferente de etanol

5 En este ejemplo se busca verificar la capacidad de un solvente orgánico hidrófilo diferente de etanol para inhibir la gelificación del organogel a temperatura ambiente.

Se utilizó el aceite de soja como solvente orgánico hidrófobo y se utilizó N,N-dimetilacetamida (DMAc) como solvente orgánico hidrófilo.

10 La sustancia organogelificante seleccionada es LAM (éster metílico de N-lauroil-N-alanina).

Las proporciones utilizadas se resumen en la tabla siguiente:

Producto	Función	Proporción
LAM	Agente organogelificante	18,4% p/v
N,N-dimetil-acetamida	Solvente orgánico hidrófilo	18,4% v/v
Emulsión Ag/Ac	Vehículo para la sustancia bioactiva	8,2% v/v
Aceite de soja	Solvente orgánico hidrófobo	qs 100 ml

15 El agente organogelificante se disuelve inicialmente en aceite de soja caliente. Después, se agregó DAMc a esta mezcla. La mezcla obtenida de esta manera se agitó y se calentó, la emulsión a continuación se agregó y la mezcla se agitó hasta homogenizarse completamente. Esta mezcla permanece estable, y es viscosa a temperatura ambiente (similar a una crema) y se puede inyectar en esta forma utilizando una jeringa convencional de manera subcutánea. El gel se forma después de la inyección de esta preparación viscosa.

20

REIVINDICACIONES

1. Composición líquida termosensible con propiedades gelificantes como medicamento inyectable en un organismo vivo por vía parenteral extravascular, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, intraocular, intracavitaria, por vía vaginal, sobre una herida abierta o durante una intervención quirúrgica, que contiene:
- un líquido orgánico hidrófobo, seleccionado de entre:
 - aceite de soja, escualeno, benzoato de bencilo, cloruro de bencilo, una mezcla de benzoato de bencilo y de alcohol bencílico,
 - los ésteres de ácidos grasos de glicerol,
 - o su mezcla,
 - una sustancia organogelificante seleccionada de entre: éster metílico de N-lauroilo L-alanina, éster etílico de N-lauroilo L-alanina, éster metílico de N-estearoilo L-alanina, éster etílico de N-estearoilo L-alanina, y ácido N-lauroilo L-alanina presentando las moléculas la capacidad de unirse entre ellas mediante enlaces de energía baja, y
 - una sustancia bioactiva,
- que presenta una forma de organogel cuando entra en contacto con un líquido fisiológico, durante su administración a un cuerpo animal, en particular el hombre, permaneciendo dicho organogel bajo una forma de gel *in vivo* a la temperatura corporal.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que contiene además un solvente orgánico hidrófilo que puede crear unos enlaces débiles con la sustancia organogelificante.
3. Composición según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada por que la proporción del solvente orgánico hidrófilo es inferior a 60% y preferentemente inferior a 20% en peso de dicha composición.
4. Composición según una de las reivindicaciones 2 a 3, caracterizada por que dicho solvente orgánico hidrófilo pertenece al grupo que comprende etanol, glicerol, alcohol bencílico, propilenglicol, N-metilpirrolidona y sulfóxido de dimetilo (DMSO), poli(etilen) glicol de bajo peso molecular, clorobutanol, furfural, N,N-dimetilacetamida, glicerol formal, isopropilidenglicerol, lactato de etilo, ácido acético y ácido láctico.
5. Composición según la reivindicación 4, caracterizada por que dicho solvente orgánico hidrófilo es el etanol.
6. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que dicha mezcla es una mezcla de aceite de soja y de oleato de etilo.
7. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que dicha sustancia biológicamente activa pertenece al grupo que comprende proteínas, péptidos, aminoácidos, vitaminas, ácidos nucleicos y oligonucleótidos.
8. Composición según la reivindicación 7, caracterizada por que dicha sustancia biológicamente activa se selecciona de entre morfina, α -interferón, β -interferón, somatostatina, heparina, interleucinas, eritropoyetina, calcitonina, hormona del crecimiento humano, hormona tireotropa y leuprorrelina.
9. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la sustancia organogelificante representa entre 0,5% y 50% en peso del peso total de dicha composición.
10. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que es inyectada en un organismo vivo con la ayuda de una jeringuilla para inyecciones subcutáneas.
11. Composición según la reivindicación 1, en la que la formación de dicho organogel se realiza por enfriamiento de dicho sitio de aplicación de dicha composición.
12. Composición según las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada por que dicho organogel presenta una temperatura de transición del estado líquido al estado gel inferior a la temperatura del sitio de aplicación si el organogel es administrado sin solvente orgánico hidrófilo y una temperatura de transición del estado gel al estado líquido superior a la temperatura corporal.

13. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada por que dicho organogel presenta una temperatura de transición del estado líquido al estado gel inferior a 30°C y una temperatura de transición del estado gel al estado líquido superior a +35°C.
- 5 14. Organogel obtenido a partir de la composición como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado por que permanece en forma gelificada estable entre la temperatura de aplicación y la temperatura de transición gel/líquido de dicha composición.
- 10 15. Procedimiento de preparación de una composición según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado por que la sustancia bioactiva, eventualmente en solución acuosa, es añadida a la mezcla que consiste en la sustancia organogelificante y el solvente orgánico hidrófobo.
16. Procedimiento de preparación de una composición según la reivindicación 2, que consiste en
- 15 - disolver la sustancia organogelificante en el solvente orgánico hidrófilo, a continuación en
- incorporar la sustancia bioactiva y el solvente orgánico hidrófobo.
- 20 17. Procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado por que cuando la sustancia bioactiva es poco soluble o no soluble en la fase orgánica, una solución acuosa de dicha sustancia se dispersa bajo agitación en la fase orgánica que consiste en la sustancia organogelificante y el solvente orgánico hidrófilo.

FIG. 1

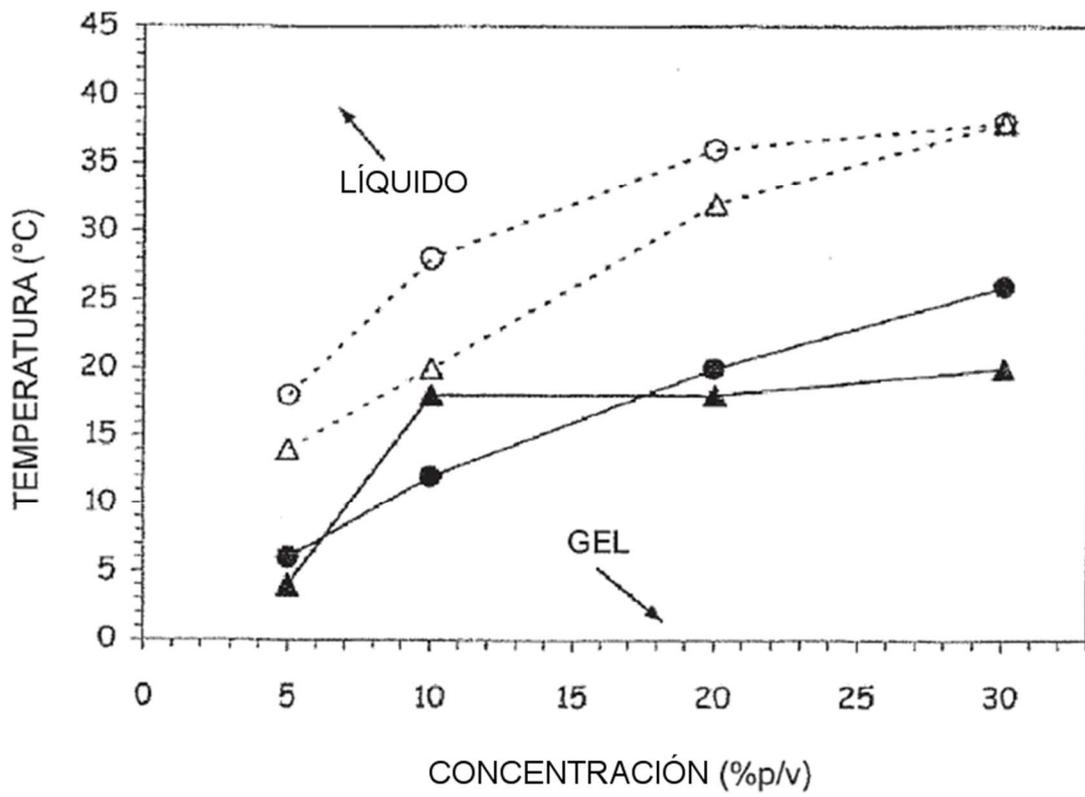


FIG. 2

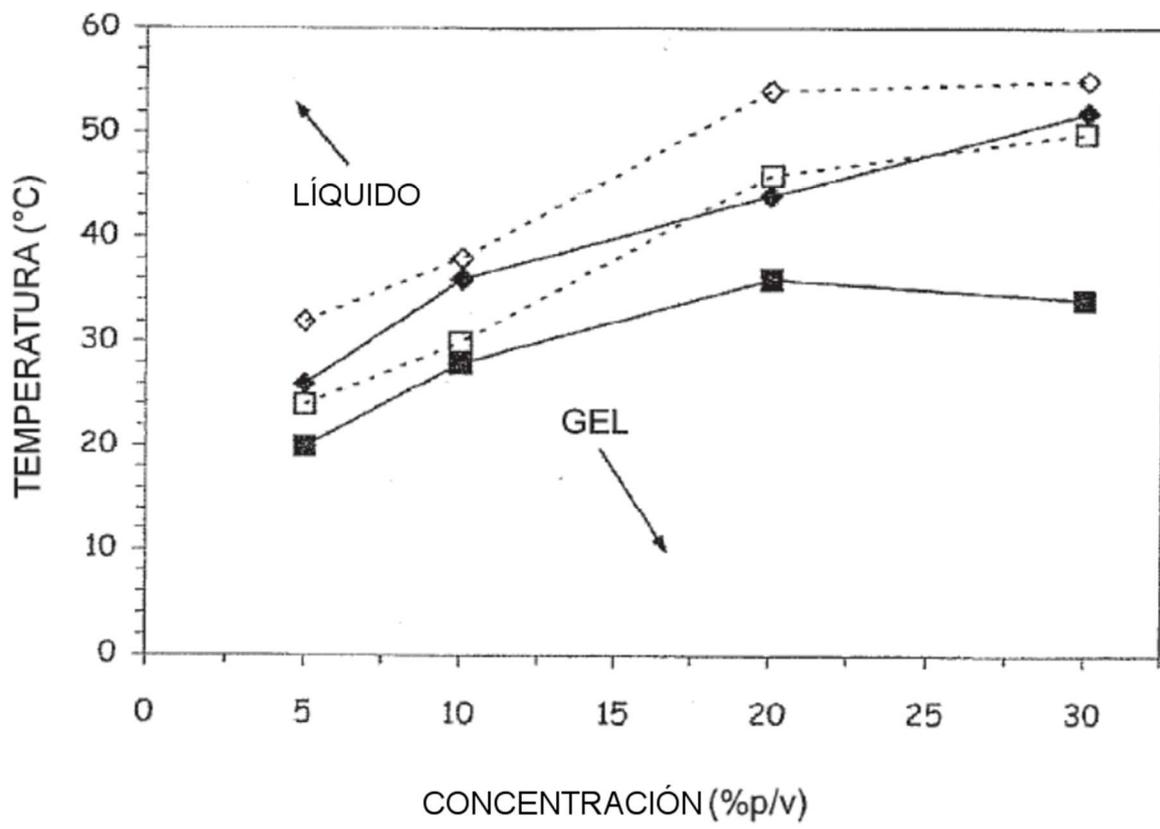


FIG. 3

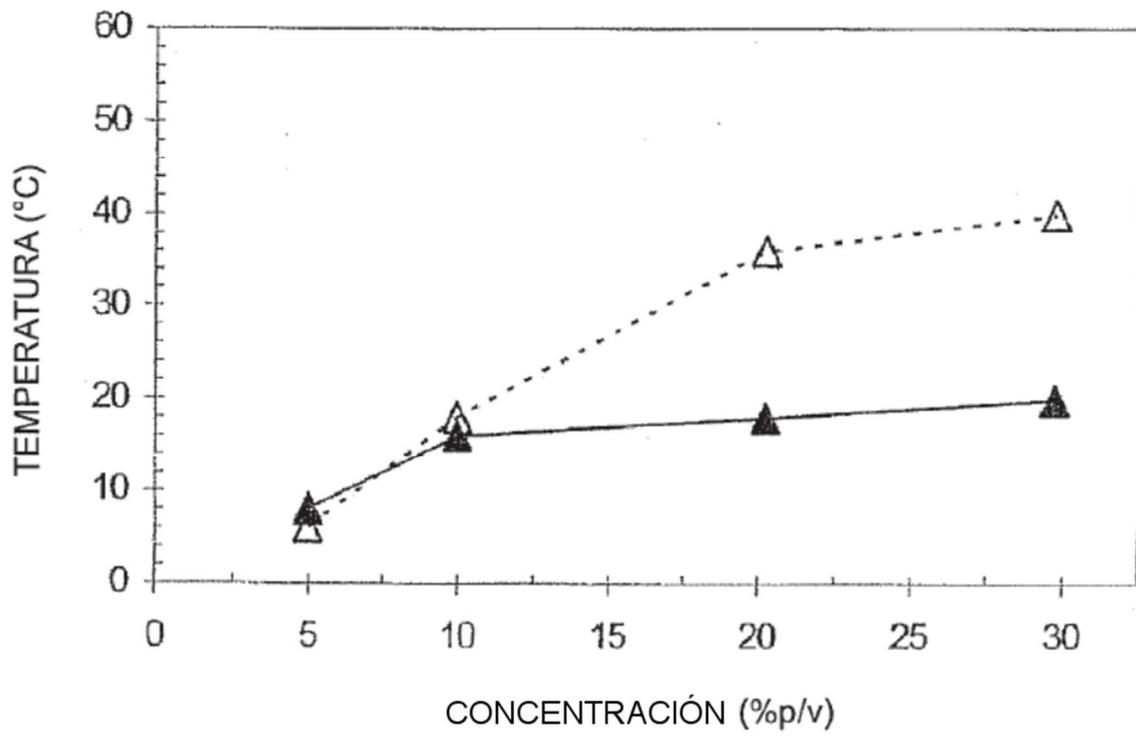


FIG. 4

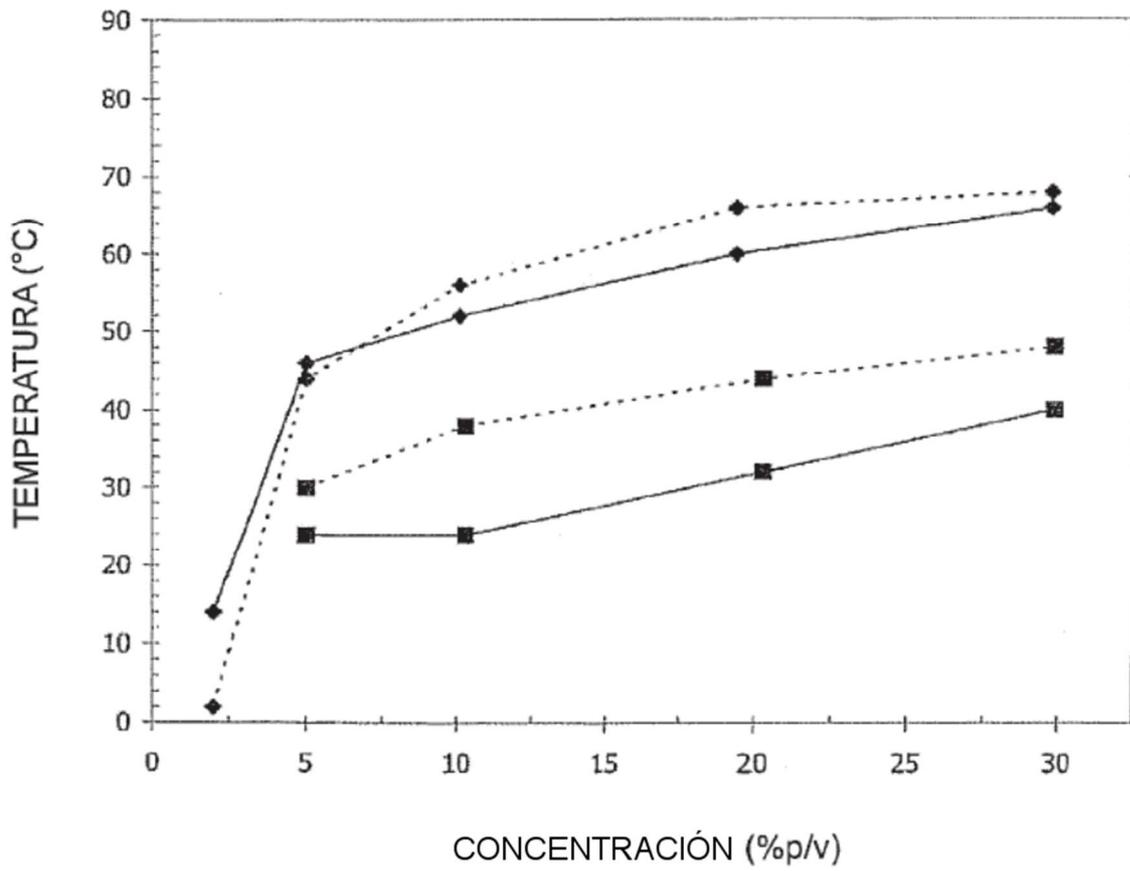


FIG. 5

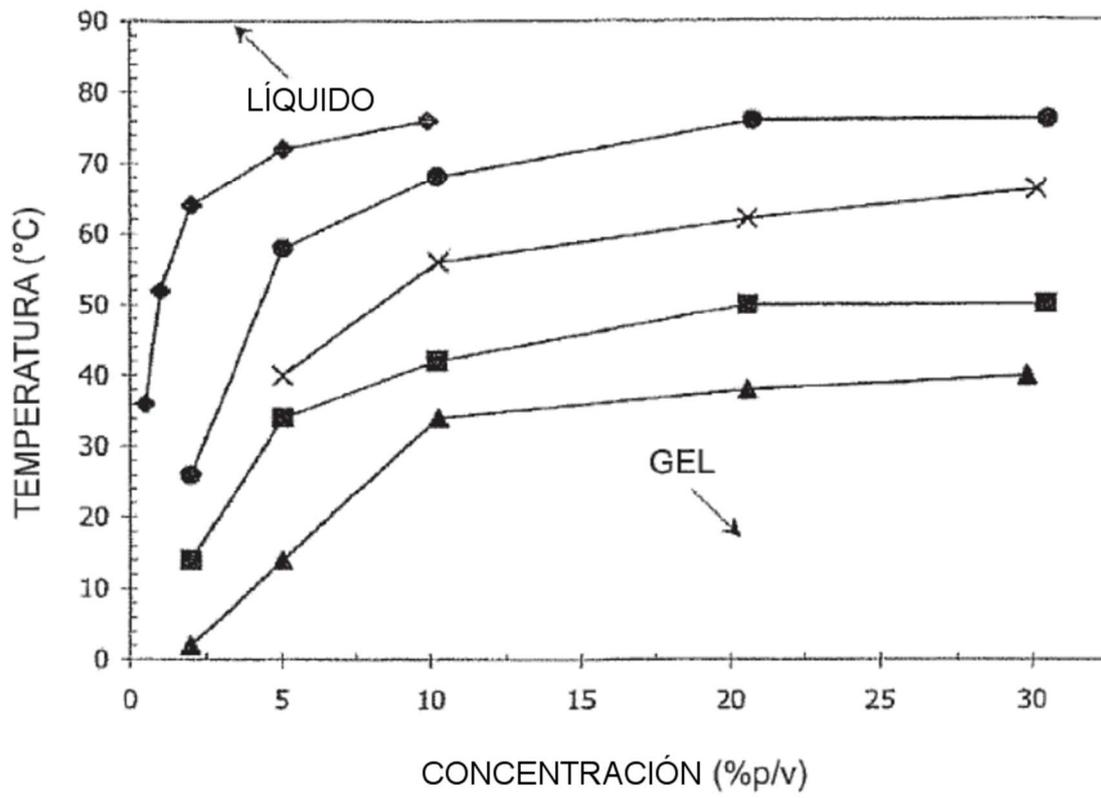


FIG. 6

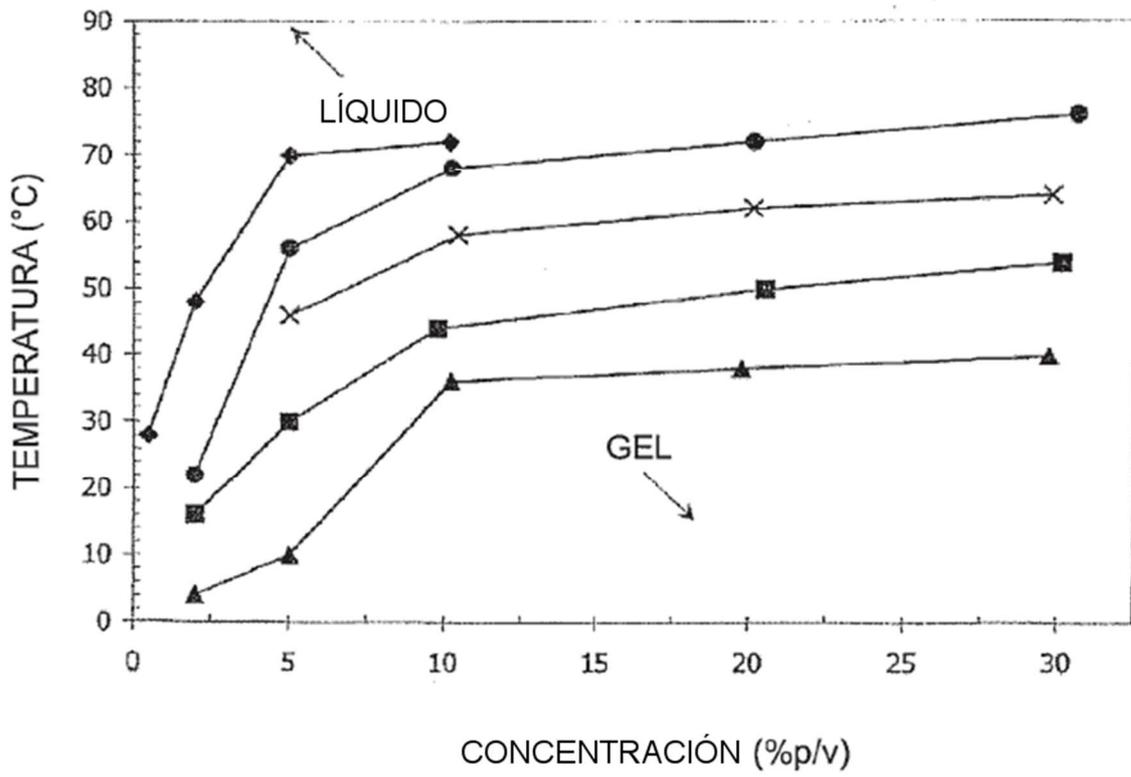


FIG. 7

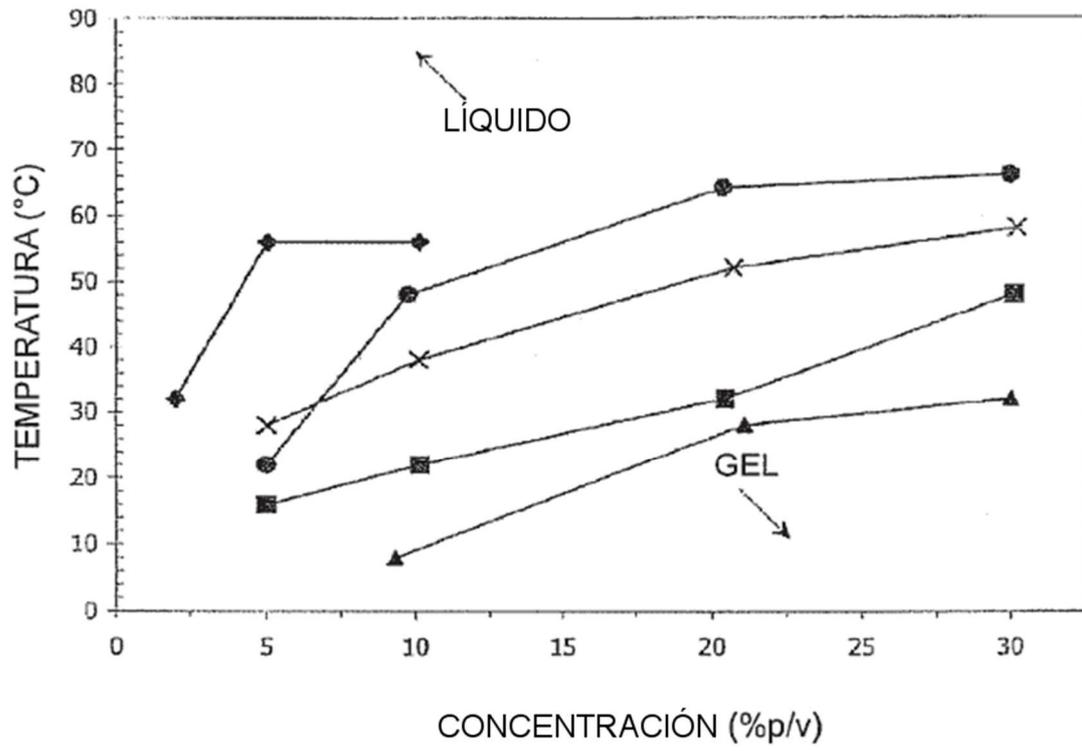
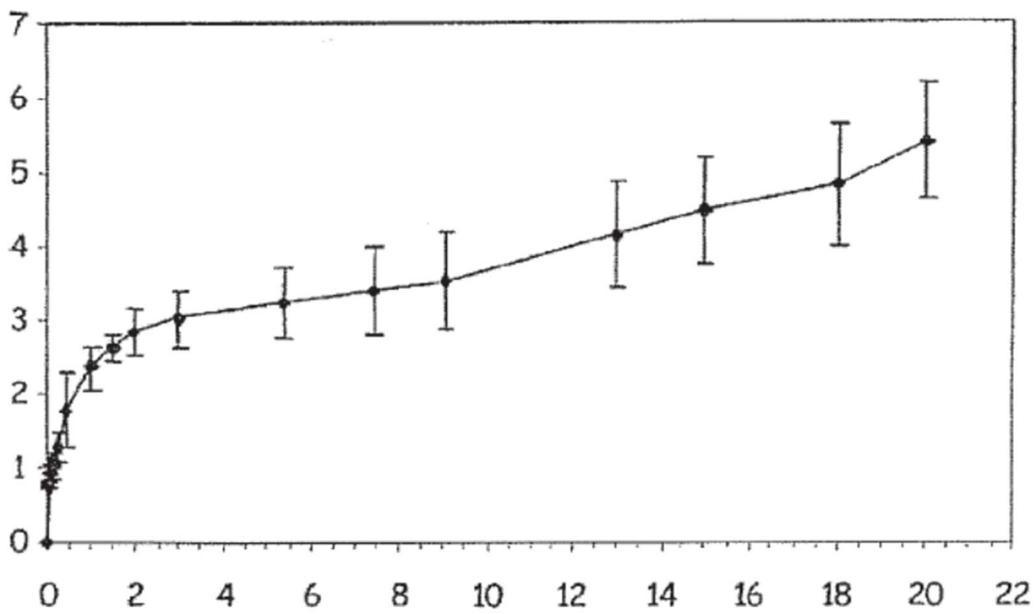


FIG. 8

LIBERACIÓN (%)



TIEMPO (DÍAS)

FIG. 9

