

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 400**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 38/09</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/30</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/31</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/34</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/36</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.10.2007 PCT/EP2007/009318**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2008 WO08049631**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2007 E 07819363 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2086567**

54 Título: **Formulaciones de liberación sostenida de un polímero VLMW**

30 Prioridad:

**27.10.2006 EP 06291679**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.04.2017**

73 Titular/es:

**IPSEN PHARMA S.A.S. (100.0%)  
65, QUAI GEORGES GORSE  
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT, FR**

72 Inventor/es:

**CHERIF-CHEIKH, ROLAND;  
DE SOUSA DELGADO, ANNE-PAULA;  
LACOMBE, FRÉDÉRIC;  
LACHAMP, LAURENCE y  
BOURISSOU, DIDIER**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 610 400 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

Formulaciones de liberación sostenida de un polímero VLMW

5 La presente invención se refiere a una formulación semisólida de liberación controlada y sostenida parenteral que comprende un oligómero con extremos bloqueados y una sustancia activa sin ningún agente o excipiente adicional reductor de la viscosidad.

La presente invención además proporciona liberación continua de la sustancia activa durante un período de al menos una semana cuando el semisólido se coloca en un medio fisiológico acuoso.

10 Más específicamente, la invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de un semisólido que comprende al menos un polímero biodegradable con muy bajo peso molecular con extremos bloqueados y al menos una sustancia activa. Esta composición farmacéutica se utilizará por vía parenteral, tal como una inyección subcutánea o intramuscular y formará una composición de implante/liberación lenta cuando se administre en un medio fisiológico acuoso.

Se ha conocido durante mucho tiempo el valor de administrar una sustancia activa en forma de composiciones de liberación sostenida.

15 Se han discutido varios enfoques para controlar la velocidad de liberación de una sustancia activa.

Entre dichas estrategias, se ha encontrado que dos enfoques diferentes desarrollan formulaciones de implantes o de micropartículas que comprenden polímeros biodegradables, tales como un poli(láctida-co-glicolida) en los que se incorpora la sustancia activa.

20 Otro enfoque fue desarrollar composiciones de liberación lenta inyectables que comprenden polímeros biodegradables y disolventes/plastificantes que son muy solubles o relativamente solubles en el fluido corporal acuoso. En algunos casos, la difusión de disolventes/plastificantes promueve una rápida solidificación del polímero en el sitio de implantación y entonces provoca una liberación lenta del fármaco.

25 En la patente europea EP 1126822, se ha mostrado que mediante la combinación de un polímero o copolímero termoplástico, un disolvente orgánico, una sustancia activa y un aditivo polimérico de liberación controlada, tal como un copolímero en bloque de poli(láctico-co-glicólico)/polietilenglicol (PLGA/PEG), se pudo controlar la velocidad de liberación de la sustancia activa. Cuando se puso en contacto con un medio acuoso, tales como fluidos corporal o tisular, se supone que el disolvente orgánico se disipa o se dispersa en fluidos corporales y, al mismo tiempo, el polímero de base termoplástica sustancialmente insoluble se precipita para formar la matriz o el implante sólido.

30 Aunque la composición de liberación lenta que se describe en la solicitud de patente internacional WO 2004/012703 se puede inyectar en una localización deseada dentro del cuerpo de un paciente para formar un implante. Dichas composiciones inyectables de liberación lenta requieren el uso de disolventes orgánicos, tales como alcohol bencílico o benzoato de bencilo y un agente tixotrópico como etanol, además del fármaco y del polímero. No obstante, estos aditivos se incorporaron en la composición de liberación lenta, y eso puede dar  
35 como resultado una baja biocompatibilidad del producto o menos estabilidad del agente activo incorporado en él.

40 El documento de patente WO02/090417 se dirige a proporcionar polímeros o copolímeros biodegradables biocompatibles unidos a una pluralidad de grupos funcionales que después se utilizan para fijar radicales que contienen aminoxilo u otra molécula de fármaco o restos de agentes biológicamente activos. Una realización de D1 se refiere a un estent que está recubierto con un sistema de liberación de fármaco que comprende un polímero específico modificado funcionalmente. D1 entonces se refiere a recubrimientos sólidos de implantes en vez de a formulaciones semisólidas parenterales inyectables.

El documento de patente US2006/0029637 se refiere a formulaciones o implantes de liberación lenta que se producen como una matriz sólida que incluye un agente bioactivo y un excipiente polimérico, y no describe formulaciones semisólidas que se pueden inyectar con jeringas convencionales.

45 El documento de WO2005/120453 se refiere a formulaciones de liberación lenta que se administran por vía parenteral, que comprenden un polímero biodegradable, un PEG y un agente farmacéuticamente activo. El polímero biodegradable utilizado en esta referencia no tiene los extremos bloqueados y tiene un peso molecular más alto.

50 Además, no es deseable encontrar restos de disolventes orgánicos, por lo general utilizados durante la producción del polímero o implicados en el modo operativo del propio implante.

No obstante, sin la adición de un agente reductor de la viscosidad, tal como un disolvente orgánico, o bien la composición no es lo suficientemente fluida para ser inyectable o la inyección se hace difícil y requiere dispositivos de jeringa con una aguja muy ancha y, por eso, son muy dolorosos.

Otro enfoque se podría lograr mediante composiciones farmacéuticas que se administran por inyección y que forman automáticamente formulaciones de gel de liberación sostenida. Dichas formulaciones se han informado en la solicitud de patente internacional WO 96/07398. Como se describe en el texto, estos compuestos se formularon como formulaciones parenterales de gel de liberación sostenida sin ninguna adición de polímeros biodegradables u otra matriz vehículo para controlar el perfil de liberación del péptido.

Dentro del marco de utilización de polímeros VLMW (muy bajo peso molecular), un ensayo previo que utilizó PLGA con una proporción de 50/50 (es decir, un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico que comprende 50 % de unidades de ácido láctico y 50% de ácido glicólico) y que tiene un peso molecular de aproximadamente 2.300 Daltons, terminado por un grupo de ácido carboxílico, no describió los resultados esperados. Se observó una rápida degradación del polímero cuando se administró en un medio fisiológico acuoso como se ilustra en la Figura 3 y el ejemplo 12. Además, una de las mayores dificultades encontradas con dichas formulaciones consiste en un problema de viscosidad y requiere por tanto componentes de calentamiento a aproximadamente 50-60°C durante el proceso de producción y también antes de la inyección.

Se ha encontrado sorprendentemente que los implantes semisólidos preparados de acuerdo con diferentes métodos y hechos de polímero modificado con muy bajo peso molecular, es decir, una polilactida o un copolímero tal como PLA, PLGA o una mezcla de los mismos y con un resto bloqueado en la extremidad carboxílica, pueden formar implantes subcutáneos/intramusculares de liberación lenta sin ningún aditivo adicional antes y después de la inyección cuando se colocan en un medio fisiológico acuoso. Se observó que la sustancia activa se libera durante un período de al menos una semana e incluso durante un mes cuando se administra en un medio fisiológico acuoso. Asimismo, la fluidez inesperada de dichos polímeros/formulaciones en su forma seca permite el uso de dispositivos convencionales, tales como el tipo de jeringa para la administración parenteral. Otra ventaja valiosa de la presente invención es proporcionar composiciones que puedan utilizarse como formulaciones precargadas (por ejemplo, jeringas precargadas) o listas para su uso.

El extremo bloqueado de las cadenas poliméricas aumenta su fluidez, lo que facilita la producción de formulaciones semisólidas y permite su inyección con un dispositivo convencional, tal como el tipo de jeringa. Los dispositivos de administración podrían ser jeringas plásticas de 0,3-1 ml con agujas que tienen 16G de calibre y agujas más finas, agujas mayores de 19G o mayores.

El objetivo de la presente invención es proporcionar específicamente composiciones farmacéuticas semisólidas utilizadas como formulaciones de liberación sostenida que liberan la sustancia activa durante al menos una semana e incluso más de un mes cuando la formulación semisólida se administra en un medio fisiológico acuoso.

La presente invención se puede considerar también como una suspensión estable específica de una sustancia sólida activa (polvo) en una matriz continua con muy bajo peso molecular.

El objetivo de la presente invención se ha logrado por medio de ensayos *in vivo* e *in vitro* y con un proceso como se reivindica en la presente invención.

Salvo que se indique lo contrario, se exponen las siguientes definiciones para ilustrar y definir el significado y el alcance de los diversos términos utilizados para describir la invención en la presente memoria.

Las expresiones "con muy bajo peso molecular" y "modificado con muy bajo peso molecular" se refieren a un polímero o copolímero con extremos bloqueados, con un peso molecular promedio en peso entre 500 y 5.000 Daltons, preferiblemente entre 700 y 3.000 Daltons y más preferiblemente entre 800 y 2.000 Daltons.

La expresión con extremos bloqueados o resto bloqueado se refiere al injerto de un grupo químico no reactivo en el extremo de una cadena polimérica, lo que proporciona a los polímeros una mejor estabilidad frente a los agentes de degradación.

El término "alquilo" solo o en combinación con otros grupos como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que incluye alquilo lineal, ramificado, cíclico, no sustituido, sustituido.

El término "heteroalquilo" se refiere a un alquilo en el que al menos un átomo de carbono se reemplaza con un heteroátomo.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo unido a un átomo de oxígeno.

El término "arilo" se refiere a un sustituyente aromático que contiene un único anillo aromático o múltiples anillos aromáticos que están condensados juntos, unidos covalentemente o unidos a un grupo común, tal como un resto metileno o etileno.

La expresión "arilo sustituido" se refiere a un resto arilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes.

El término heteroarilo se refiere a un grupo arilo en el que al menos un átomo de carbono se reemplaza con un heteroátomo.

El término aralquilo se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo.

El término heteroaralquilo se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo.

Los grupos terminales preferidos son los grupos alquilo que incluyen a los derivados lineales, ramificados, cíclicos, no sustituidos y sustituidos.

- 5 Por composición farmacéutica semisólida binaria, se entiende un polímero biodegradable aceptable para uso farmacéutico o una mezcla del mismo además de al menos una sustancia activa o una mezcla de la misma preferiblemente en su forma seca.

10 Los polímeros útiles biodegradables y aceptables para uso farmacéutico por lo general son derivados de ácido hidrocarboxílico oligoméricos. En particular, ácido láctico y/o ácido glicólico, derivados de lactida-glicolida o mezclas de los mismos.

La expresión aceptable para uso farmacéutico en este contexto significa que es fisiológicamente bien tolerado por un mamífero o un ser humano.

15 La expresión "distribución del peso molecular (MW)" que incluye "el peso molecular promedio en peso (MW)" y "la polidispersidad (Ip)" del polímero se refiere a medidas realizadas por cualquier método estándar conocido por el experto en la técnica, por ejemplo, mediante la cromatografía de exclusión por tamaño (SEC), también llamada cromatografía de permeación en gel (GPC).

Descripción de las figuras:

Figura 1: muestra el perfil de liberación *in vitro* del análogo de GLP-1 (BIM51077) de una formulación VLMW preparada con un PLA con extremos bloqueados, como se obtiene en el ejemplo 9.

20 Figura 2: muestra el perfil de liberación *in vitro* de triptorelina (BIM21003) de una formulación VLMW preparada con un PLGA 80/20 con extremos bloqueados, como se obtiene en el ejemplo 10.

Figura 3: muestra el perfil de liberación *in vivo* de triptorelina (BIM21003) de una formulación VLMW preparada con PLGA 50/50 que no tiene los extremos bloqueados, como se obtiene en el ejemplo 12.

25 Figura 4: muestra el perfil de liberación *in vivo* del análogo de somatostatina (BIM23190) de una formulación VLMW preparada con un PLA con extremos bloqueados, como se obtiene en el ejemplo 13.

Figura 5: muestra el perfil de liberación *in vivo* del análogo de GLP-1 (BIM 51077) de una formulación VLMW preparada con un PLA con extremos bloqueados, como se obtiene en el ejemplo 13.

Figura 6: muestra los perfiles de liberación *in vivo* de triptorelina (BIM 21003) de formulaciones VLMW preparadas con PLA con extremos bloqueados, como se obtienen en el ejemplo 13.

30 Figura 7: muestra el perfil de liberación *in vivo* de la Hormona de Crecimiento humana recombinante (rhGH) de formulaciones VLMW administradas a ratas Sprague-Dawley, como se obtienen en el ejemplo 14.

Figura 8: muestra el perfil de liberación *in vivo* de la Hormona de Crecimiento humana recombinante (rhGH) de una formulación VLMW administrada a ratas atímicas, como se obtiene en el ejemplo 15.

35 Figura 9: muestra el aumento de peso corporal de ratas Hypox tratadas con una formulación rhGH/VLMW, como se obtiene en el ejemplo 16.

Figura 10: muestra los niveles de IGF-1 en Ratras Hypox 8 días después de la administración de una formulación rhGH/VLMW, como se obtiene en el ejemplo 16.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a una formulación semisólida de liberación controlada y sostenida/implante de liberación lenta que comprende:

40 Una formulación semisólida de liberación controlada y sostenida que comprende:

a) un polímero o copolímero biodegradable con extremos bloqueados con extremos bloqueados modificado con muy bajo peso molecular o una mezcla de los mismos, que tiene un peso molecular promedio en peso de 500 a 5.000 Daltons,

45 b) al menos una sustancia activa o una mezcla de la misma seleccionada de la lista: un péptido, un polipéptido, una proteína, tal como una hormona luteinizante (LHRH), hormona estimulante de la tiroides (TSH), hormona estimulante del folículo (FSH), hormona paratiroidea (PTH), insulina, hormona de crecimiento, hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH), péptido de liberación de la hormona de crecimiento, calcitonina y sales de estos compuestos aceptables para uso farmacéutico o sus fragmentos,

en donde la preparación de dicha formulación se lleva a cabo sin añadir diluyentes, plastificantes, disolventes o excipientes adicionales y

5 el polímero o copolímero biodegradable con extremos bloqueados con muy bajo peso molecular tiene los extremos bloqueados por un resto alquilo C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub> en vez de su extremidad de ácido carboxílico y se selecciona de polilactidas, poliglicolidas, poli(lactida-co-glicolida)(s), poli(ácido(s) láctico(s)), poli(ácido(s) glicólico(s)) y mezclas de los mismos.

La composición puede comprender además polímeros adecuados con bajo peso molecular aceptables para uso farmacéutico y biodegradables que se pueden utilizar en formulaciones descritas en la presente invención y se seleccionan de la lista: polilactidas, poliglicolidas, poli(lactida-co-glicolida)(s), poli(ácido(s) láctico(s)), poli(ácido(s) glicólico(s)) o una mezcla de los mismos.

10 Las sustancias activas adecuadas que se pueden añadir en las formulaciones descritas en la presente invención se seleccionan de la lista de proteínas, péptidos, polipéptidos. De acuerdo con la invención, la sustancia activa de la composición es un péptido, un polipéptido o una proteína, tal como la hormona luteinizante (LHRH), hormona estimulante de la tiroides (TSH), hormona estimulante del folículo (FSH), hormona paratiroidea (PTH), insulina, hormona de crecimiento somatostatina, hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH), péptido de liberación de la hormona de crecimiento, calcitonina y sales de estos compuestos aceptables para uso farmacéutico o sus fragmentos .

20 De acuerdo con la invención, la sustancia activa más preferida de la composición es un péptido, un polipéptido o una proteína, tal como la Hormona de Crecimiento humana recombinante (rhGH), hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH), factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), tales como IGF-1, GLP-1, hormona luteinizante (LHRH) o LHRH y somatostatina.

25 Las sales farmacéuticas de las sustancias activas que se pueden utilizar para las composiciones de acuerdo con la invención se producen por sales de adición de ácido con ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ejemplos de las sales de adición de ácido de compuestos son sales con ácidos minerales, por ejemplo, ácidos halhídricos, tales como el ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno e yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, sales con ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo, con ácidos alquil- y arilsulfónicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico y similares, así como también sales con ácidos carboxílicos orgánicos, por ejemplo, con ácido acético, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido esteárico, ácido salicílico, ácido ascórbico o sales insolubles, tales como ácido pamoico y similares.

30 Si la sustancia activa contiene un grupo carboxilo también forma sales aceptables para uso farmacéutico con bases. Los ejemplos de dichas sales son las sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de potasio y de sodio, sales de amonio, sales con bases orgánicas, por ejemplo, con aminas, tales como diisopropilamina, bencilamina, dibencilamina, trietanolamina, trietilamina, N,N-dibencil etilendiamina, N-metilmorfolina, piridina, piperazina, N-etilpiperidina, N-metil-D-glucamina y procaína, o con aminoácidos, tales como arginina y lisina.

35 La sal de péptido preferida es una sal formada con un ácido orgánico.

En una forma preferida, la invención se refiere a polímeros o copolímeros modificados con muy bajo peso molecular que comprenden unidades de ácido láctico y/o de ácido glicólico que tienen un peso molecular de 500 a 5.000 Daltons.

40 El peso molecular preferido de los polímeros con muy bajo peso molecular es de 700 a 3.000 Daltons, especialmente preferidos son de 800 a 2.000.

De acuerdo con la invención, el polímero puede tener una proporción del monómero de ácido láctico/ácido glicólico o lactida/glicolida de 100/0 a 50/50, preferiblemente de 100/0 a 80/20.

45 De acuerdo con la invención, los polímeros con muy bajo peso molecular descritos en la presente invención tienen los extremos bloqueados para mejorar su estabilidad frente a los agentes de degradación y también para aumentar su fluidez física, lo que de ese modo facilita los procesos de producción e inyección. Los ejemplos de grupos terminales adecuados son los grupos alquilos C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub> que incluyen a los derivados lineales, ramificados, cíclicos, no sustituidos y sustituidos.

Los grupos terminales más preferidos son los grupos alquilo lineales.

50 La invención incluye además una composición farmacéutica semisólida/implante de liberación lenta que comprende al menos un polímero biodegradable con muy bajo peso molecular con extremos bloqueados con un resto alquilo C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub> en lugar de su extremidad de ácido carboxílico y una sustancia activa como se reivindica, dicha composición farmacéutica es adecuada para la formación de la formulación de liberación lenta/implante a una temperatura entre 15 a 50° C que libera la sustancia activa de manera continua durante al menos una semana cuando la composición farmacéutica se administra en un medio fisiológico acuoso.

De acuerdo con la invención, los grupos terminales de polímero preferidos son grupos alquilo grupos alquilo que contienen de 5 a 12 átomos de carbono.

5 Además, la temperatura preferida para la aplicación parenteral de la composición farmacéutica semisólida/implante de liberación lenta como se describe en la presente memoria es de 25 a 40°C. De acuerdo con la invención como se describe en la presente memoria la cantidad de sustancia activa que se incorpora en la formulación de bajo peso polimérico depende del perfil de liberación deseado en relación con la concentración de sustancia activa requerida para producir el efecto biológico y el período de tiempo en el que la sustancia debe liberarse.

10 Además, la invención se refiere a un proceso para la preparación de una composición farmacéutica semisólida binaria/implantes de liberación lenta para la aplicación parenteral que comprende un polímero biodegradable con muy bajo peso molecular mezclado con al menos una sustancia activa.

El primer proceso de acuerdo con la invención para la preparación de una mezcla de una formulación semisólida/implante de liberación lenta se puede llevar a cabo de la siguiente manera:

- a) Introducir la sustancia activa y el polímero en dos jeringas diferentes y ajustar los émbolos.
- 15 b) Conectar las dos jeringas cargadas a un conector inoxidable de tres conos.
- c) Quitar el aire de la jeringa cargada con la sustancia activa a vacío.
- d) Mezclar los dos componentes mediante un proceso de amasado entre las dos jeringas, opcionalmente a temperatura controlada entre 5°C y 60°C, preferiblemente a temperatura ambiente.

De acuerdo con la invención, las formulaciones farmacéuticas se preparan adecuadamente:

- 20 - mezclando una cantidad apropiada de polímero modificado con muy bajo peso molecular con una sustancia activa o una mezcla de sustancias activas que incluye una sal fisiológica segura de la misma caracterizada porque la mezcla se puede hacer por medio de jeringas.
- la sustancia activa se elige opcionalmente como un polvo seco, pero también podría ser un líquido. Se prefiere el polvo seco o la forma de polvo.
- 25 - posteriormente cerrar las jeringas cargadas con un émbolo.
- después, conectar las jeringas cargadas por medio de un conector.
- quitar el aire del dispositivo mediante un método adecuado conocido por el experto en la técnica, por ejemplo, aspiración, sonicación o microondas. El proceso preferiblemente se lleva a cabo a vacío cuando se requiera.
- 30 - después, mezclar los dos componentes mezclándolos a través del conector.
- opcionalmente, fluidificar la mezcla calentando las jeringas en una manera conocida per se.

La invención además se refiere a un segundo proceso para proporcionar la formulación semisólida/implante de liberación lenta, como se describe en la presente memoria.

35 El segundo proceso de la invención adecuado para la preparación de una formulación semisólida/implante de liberación lenta incluye las siguientes etapas:

- a) Mezclar el polímero en una mezcladora.
- b) Añadir la sustancia activa.
- c) Mezclar los componentes a temperatura ambiente, opcionalmente a una temperatura controlada entre 5°C y 60°C.
- 40 d) La última etapa del proceso podría llevarse a cabo a vacío para quitar las burbujas de aire.

De acuerdo con la invención, las formulaciones farmacéuticas están preparadas adecuadamente:

- iniciando la mezcla de los componentes por medio de un dispositivo específico caracterizado porque el aparato representativo utilizado para la mezcla en el proceso ilustrativo incluye por ejemplo dispositivos en forma de cilindros, con velocidad controlada.
- 45 - la sustancia activa se elige opcionalmente como un polvo seco, pero también podría ser un líquido. Se

prefiere el polvo seco o la forma de polvo.

- la mezcla de los componentes de la formulación farmacéutica se puede llevar a cabo a temperatura controlada, la mezcla preferiblemente se lleva a cabo a temperatura ambiente.

5 La invención además se refiere a un tercer proceso para preparar adecuadamente una formulación semisólida/implante de liberación lenta como se describe en la presente memoria.

El tercer proceso adecuado para la preparación de una formulación semisólida/implante de liberación lenta se puede llevar a cabo de la siguiente manera:

a) Disolviendo el polímero con muy bajo peso molecular en una pequeña cantidad de cloruro de metileno.

b) Añadir la sustancia activa a la disolución de polímero.

10 c) Mientras se agita la disolución/suspensión del polímero y de la sustancia activa, añadir un volumen apropiado de heptano.

d) La última etapa del proceso se llevaría a cabo a temperatura y a vacío para quitar los disolventes del total.

De acuerdo con la invención, las formulaciones farmacéuticas se preparan adecuadamente:

15 - disolviendo el polímero modificado con muy bajo peso molecular en un disolvente adecuado o manteniendo el polímero disuelto en el disolvente utilizado para la síntesis y/o purificación.

- añadir a la disolución de polímero una cantidad apropiada de una sustancia activa o mezcla de sustancias activas que incluye una sal fisiológica segura de la misma.

- la sustancia activa se elige opcionalmente como un polvo seco, pero también podría ser un líquido. Se prefiere el polvo seco o la forma de polvo.

20 - posteriormente, añadir a la mezcla un no disolvente del polímero con muy bajo peso molecular, lo que induce su precipitación y la incorporación parcial de la sustancia activa.

- la mezcla de los componentes de la formulación farmacéutica podría llevarse a cabo a temperatura controlada, la mezcla preferiblemente se lleva a cabo a temperatura ambiente.

25 - quitar los disolventes del total directamente o después de la precipitación mediante un método adecuado conocido por el experto en la técnica, por ejemplo, el calentamiento a vacío.

Además, todos los procesos de preparación se pueden controlar en cuanto a la temperatura, presión, períodos de calentamiento y enfriamiento, con equipamiento común para el experto en la técnica.

La sustancia activa se puede incluir en una cantidad de 0,001 a 70 % (p/p), preferiblemente en una cantidad de 0,1 a 30 % (p/p), más preferiblemente en una cantidad de 2 a 30 % (p/p).

30 La sustancia activa se puede suspender, dispersar o disolver dentro de la formulación semisólida.

En otra realización adicional de la invención, la sustancia activa se puede tratar previamente por liofilización, secado, molienda, granulación, extrusión, microencapsulación, complejación o por cualquier otro método adecuado conocido por el experto en la técnica, antes de la preparación de la composición.

35 Además, se puede utilizar opcionalmente cualquier excipiente que no se utilice para reducir la viscosidad o mejorar la inyectabilidad de la composición y que no esté actuando en el polímero. Por ejemplo, se pueden añadir todos los excipientes clásicos utilizados en las composiciones inyectables, como estabilizadores y tensioactivos.

40 Cualquier técnica conocida por el experto en la técnica, tal como la radioesterilización, esterilización en autoclave o la filtración estéril se puede utilizar para la formulación semisólida/implantes de liberación lenta, como se describen en la invención, para obtener una preparación estéril.

La invención también incluye la preparación de la formulación semisólida que se puede realizar en condiciones asépticas.

La preparación de la formulación semisólida se puede realizar extemporáneamente, es decir, antes de la inyección, mediante un proceso de amasado entre dos jeringas precargadas.

45 Como otra realización, la formulación semisólida de la presente invención se puede acondicionar en jeringas precargadas que están listas para su uso.

Como realización particular de la presente invención, la formulación semisólida puede ser para el tratamiento y/o la prevención de trastornos o enfermedades crónicas.

En una realización particular de la invención, la formulación de liberación controlada y sostenida es inyectable.

Los siguientes ejemplos sirven como ilustración de la invención sin limitarla.

5 Ejemplo 1

Determinación del peso molecular promedio en peso de los polímeros mediante cromatografía de permeación en gel

10 Las mediciones se realizaron por medio de cromatografía de permeación en gel con una columna HR1 Styragel (Waters) a 40° C, con tetrahidrofurano (calidad HPLC) como eluyente a un flujo de 0,2 ml/min. Se utilizaron para la calibración diversos patrones de poliestireno que tienen una proporción de peso molecular entre 382 y 4.920 g/mol (Polymer Laboratories). Las disoluciones de polímeros se prepararon a 0,4 mg/ml en tetrahidrofurano. Los análisis se llevaron a cabo con un sistema cromatográfico Waters Alliance 2695 equipado con un detector Evaporativo de Dispersión de Luz (PL-ELS 1000, Polymer Laboratories).

Los resultados se reúnen en la tabla 1.

15 Tabla 1

Lote de polímero	Composición	Grupo terminal alquilo	Peso molecular promedio (Da)	Ip	Tg Inicio (°C)
J001/3000013	PLGA 50/50	no	2.300	1,5	-3
FB330	PLA	no	1.220	1,2	nd
FB341	PLA	C5	1.160	1,2	-19
FB342	PLGA 80/20	C5	1.250	1,2	-18
MG02.013	PLA	C5	1.220	1,1	-17
MG02.024	PLA	C5	740	1,2	-35
MG02.038	PLA	C5	860	1,2	-32
MG02.073	PLA	C12	960	1,2	-50
MG03.035	PLA	C5	1.120	1,1	-19
MG03.047	PLA	C5	1.010	1,1	-19
MG03.107	PLA	C12	1.400	1,2	-21
MG03.108	PLA	C18	1.430	1,1	-10

Ejemplo 2

Determinación de la temperatura de transición vítrea de los polímeros por calorimetría de barrido diferencial

20 Las temperaturas de transición vítrea se midieron utilizando un Calorímetro de Barrido Diferencial (DSC7, Perkin Elmer Instruments) equipado con un Controlador de Análisis Térmico (TAC7/DX, Perkin Elmer Instruments) y un Accesorio de Enfriamiento (Intracooler 2, Perkin Elmer Instruments). La temperatura y entalpía del instrumento se calibraron con indio y n-octano utilizados como patrones. Se introdujeron 5-10 mg de polímero en una cacerola de aluminio y después se selló con una tapa perforada. Se utilizó una cacerola vacía como referencia en todos los casos y se utilizó nitrógeno como el gas de purga.

25 Las muestras se sometieron a un programa de enfriamiento-calentamiento de temperatura ambiente a -70°C, mantenido durante 10 min a -70°C y después se calentó a 20°C a una velocidad de 5°C/min. Se repitió el programa de enfriamiento-calentamiento. La temperatura de transición vítrea se llevó para ser el inicio de la transición medida de las etapas de calentamiento primera y segunda.

Los resultados se reúnen en la tabla 1.

30

Ejemplo 3

Preparación de un BIM23190C/Formulación VLMW (Lote N174055)

5 Se introdujeron en una jeringa 0,6 g del análogo de somatostatina BIM23190C (sal de acetato) y se introdujeron en una segunda jeringa 6 g de PLA semisólido (lote FB341, véase la tabla 1). Las dos jeringas se conectaron a un conector inoxidable de tres conos. Se quitó el aire de la sustancia activa mediante la aplicación de vacío en la primera jeringa. La mezcla de BIM23190C con el excipiente de polímero se logró mediante un proceso de amasado de empujar-tirar entre las dos jeringas. El sistema se calentó hasta 50-60° C para facilitar el proceso de mezclado.

10 La mezcla (el producto total) se recogió en una jeringa, se dividió a continuación en jeringas de dosis única de 0,3 ml acopladas a agujas de 19 x 0,8 mm, y se envasó en bolsas selladas de aluminio individuales. La esterilización del producto envasado se realizó por radiación gamma a 25 kGy en hielo seco. El producto acabado se almacenó a -22° C.

15 El contenido y la pureza de la sustancia activa se controlaron por cromatografía líquida de fase inversa. Las formulaciones se disolvieron conjuntamente en acetonitrilo y una disolución al 0,1 % de ácido acético (20/80 v/v). Las mediciones se realizaron con una columna Symmetry C<sub>18</sub> (Waters) a 40° C, utilizando un gradiente de elución con una disolución de acetonitrilo/ácido trifluoroacético (0,1 %). Los análisis se llevaron a cabo con bombas de HPLC (Waters 515) equipadas con un módulo de control de bomba Waters, un Waters 717Plus Autosampler, un horno Spark Mistral y un Detector de Absorbancia Ajustable Waters 486 a 280 nm.

20 El contenido de BIM23190 en el producto acabado se determinó que era de aproximadamente 7,7% (p/p) y el área del pico de BIM23190 representó el 97,1% del área total.

Los resultados se reúnen en la tabla 2.

Tabla 2

Lote de la formulación	Lote de polímer	Sustancia activa	Contenido (%)	Pureza (%)	SIF max (N)
N174055	FB341	BIM23190	7,7	97,1	nd
N174088	FB341	BIM51077	10,2	95,7	24
N182045	FB342	BIM21003	9,1	98,8	24
N182054	MG02.013	BIM51077	8,9	95,1	21
N193075	MG03.035	BIM21003	10,7	98,7	35
D009099	MG04.110	BIM21003	2,0	98,7	3

Ejemplo 4

25 Preparación de un BIM51077C / Formulación VLMW (Lote N182054)

30 Se colocaron 7,0 g de PLA semisólido (lote MG02.013, véase la tabla 1) entre los dos cilindros de una mezcladora (AR400, Erweka). Mientras el polímero se mezclaba lentamente con el sistema, se introdujeron lentamente 0,70 mg del análogo de GLP-1 BIM51077C (sal de acetato) a través de un embudo. Se logró una composición homogénea a temperatura ambiente después de dos horas de mezclado lento con este sistema. Después de recoger la mezcla (producto total) en una jeringa de plástico de 10 ml, el total se colocó al vacío a temperatura ambiente durante 30 minutos para quitar las burbujas de aire introducidas durante el proceso de mezclado.

35 El producto total se dividió después en jeringas de dosis única de 0,3 ml acopladas a agujas de 19 x 1,2 mm, y se envasó en bolsas selladas de aluminio individuales. La esterilización del producto envasado se realizó por radiación gamma a 25 kGy en hielo seco. El producto acabado se almacenó a -22° C.

40 El contenido y la pureza de la sustancia activa se controlaron por cromatografía líquida de fase inversa. Las formulaciones se disolvieron conjuntamente en acetonitrilo y una disolución de 0,1 M de ácido acético (20/80 v/v). Las mediciones se realizaron con una columna Symmetry C<sub>18</sub> (Waters) a 50° C, utilizando un gradiente de elución con tampón de fosfato de trietilamina (pH 2,3) / acetonitrilo. Los análisis se llevaron a cabo con un sistema cromatográfico Waters Alliance 2695 equipado con un Detector de Absorbancia λ Dual Waters 2487 Dual a 220 nm.

## ES 2 610 400 T3

El contenido de BIM51077 en el producto acabado se determinó que era aproximadamente 8,9% (p/p) y el área del pico de BIM51077 representó el 95,1 % del área total.

Otro 10 % de la formulación semisólida BIM51077 (lote N174088) se preparó también como se describe con anterioridad con un PLA VLMW (lote FB341).

5 Los resultados se reúnen en la tabla 2.

### Ejemplo 5

Preparación de un BIM21003C / Formulación VLMW (Lote N182045)

Se colocaron 3,8 g de PLGA semisólido 80/20 (lote FB342, véase la tabla 1) entre los dos cilindros de una mezcladora

10 (AR400, Erweka). Mientras el polímero se mezclaba lentamente con el sistema, 0,42 mg de triptorelina BIM21003C (sal de acetato) se introdujeron lentamente a través de un embudo. Se logró una composición homogénea a temperatura ambiente después de dos horas de mezclado lento con este sistema. La mezcla (producto total) se recogió en una jeringa de plástico de 10 ml, se dividió después en jeringas de dosis única de 0,3 ml acopladas a agujas de 19 x 1,2 mm y se envasó en bolsas selladas de aluminio individuales. La  
15 esterilización del producto envasado se realizó por radiación gamma a 25 kGy en hielo seco. El producto acabado se almacenó a -22°C.

El contenido y la pureza de la sustancia activa se controlaron por cromatografía líquida de fase inversa. Las formulaciones se disolvieron conjuntamente en acetonitrilo y una disolución de 0,1% de ácido acético (20/80 v/v). Las mediciones se realizaron con una columna Symmetry C<sub>18</sub> (Waters) a 40°C, utilizando un gradiente de  
20 elución con una disolución de acetonitrilo/ácido trifluoroacético (0,1%). Los análisis se llevaron a cabo con bombas de HPLC (Waters 515) equipadas con un módulo de control de bomba Waters, un inyector automático de muestras Waters 717Plus Autosampler, un horno Spark Mistral y un Detector 486 de Absorbancia Ajustable Waters a 280 nm.

25 El contenido de BIM21003 en el producto acabado se determinó que era de aproximadamente 9,1% (p/p) y el área del pico de BIM21003 representó el 98,8 % del área total.

Los resultados se reúnen en la tabla 2.

### Ejemplo 6

Preparación de un BIM21003C / Formulación VLMW (Lote N193075)

30 Se introdujeron 0,55 g de triptorelina BIM21003C (sal de acetato) en una jeringa y se introdujeron 5,0 g de PLA semisólido (lote MG03.035, véase la tabla 1) en una segunda jeringa. Después de conectar las jeringas, se logró la mezcla de BIM21003C con el excipiente de polímero mediante un proceso de amasado de empujar-tirar entre las dos jeringas a aproximadamente 55°C.

35 La mezcla (producto total) se recogió en una jeringa, se dividió después en jeringas de dosis única de 0,3 ml acopladas a agujas de 19 x 1,2 mm y se envasó en bolsas selladas de aluminio individuales. La esterilización del producto envasado se realizó por radiación gamma a 25 kGy en hielo seco. El producto acabado se almacenó a -22°C.

El contenido y la pureza de la sustancia activa se controlaron por cromatografía líquida de fase inversa como se describe en el ejemplo 5.

40 El contenido de BIM21003 en el producto acabado se determinó que era de aproximadamente 10,7% (p/p) y el área del pico de BIM21003 representó el 98,7% del área total.

Los resultados se reúnen en la tabla 2.

### Ejemplo 7

Preparación de un BIM21003C / Formulación VLMW

45 Se introdujeron 0,19 g de triptorelina BIM21003C (sal de acetato) en una jeringa y se introdujeron 7,8 g de PLA semisólido (lote MG04.110, véase la tabla 1) en una segunda jeringa. Después de conectar las jeringas, se logró la mezcla de BIM21003C con el excipiente de polímero mediante un proceso de amasado de empujar-tirar entre las dos jeringas a temperatura ambiente.

La mezcla (producto total) se recogió en una jeringa, se dividió después en jeringas de dosis única de 0,3 ml acopladas a agujas de 19 x 1,2 mm y se envasó en bolsas selladas de aluminio individuales. La esterilización del

producto envasado se realizó por radiación gamma a 25 kGy en hielo seco. El producto acabado se almacenó a  $-22^{\circ}\text{C}$ .

El contenido y la pureza de la sustancia activa se controlaron por cromatografía líquida de fase inversa como se describe en el ejemplo 5.

- 5 El contenido de BIM21003 se determinó que era de aproximadamente 2,0% (p/p) y el área del pico de BIM21003 representó 98,7 % del área total.

Los resultados se reúnen en la tabla 2.

#### Ejemplo 8

Evaluación de la inyectabilidad por estimación indirecta de la viscosidad

- 10 La viscosidad inyectable relativa de las formulaciones se determinó por medio de un Dinamómetro (L1000R, Lloyd Instruments) equipado con una célula de fuerza (NLC 100 N, Lloyd Instruments). Las composiciones acabadas envasadas en las jeringas de dosis única de 0,3 ml acopladas a agujas de 19 x 1,2 mm se mantuvieron durante 2 horas a temperatura ambiente antes de las mediciones

- 15 Las jeringas precargadas se sometieron a una compresión del émbolo a 100 mm/min mientras se registraba la fuerza de inyección. El valor máximo de la fuerza se informó como la Fuerza de Inyección de Jeringa Máxima ( $\text{SIF}^{\text{max}}$ ) en Newtons.

Los resultados se reúnen en la tabla 2.

#### Ejemplo 9

Ensayo de liberación *in vitro* con un BIM51077C / Formulación VLMW (Lote N174088)

- 20 Se realizó un ensayo *in vitro* con una formulación semisólida de BIM51077 al 10% utilizando un PLA terminado con grupo alquilo  $\text{C}_5$ . La preparación de esta composición, su acondicionamiento, esterilización y control analítico se describen en el ejemplo 4.

- 25 Se realizó un ensayo de liberación estático *in vitro* con un dispositivo de diálisis en una disolución de tampón de fosfato de pH 7,4 (Farmacopea Europea) a  $37^{\circ}\text{C}$ . Se introdujeron alrededor de 140 mg del producto acabado en una membrana de diálisis cilíndrica ( $\varnothing$  3,5 mm, M.W.C.O 25 kD, Spectra Por), y después, el dispositivo de diálisis se colocó en 20 ml de tampón de fosfato a  $37^{\circ}\text{C}$ . Los medios de incubación se recogieron para un análisis durante el ensayo y se reemplazaron por 20 ml de tampón a  $37^{\circ}\text{C}$ . Los medios de incubación entonces se analizaron por RP-HPLC (HPLC de fase inversa) (como se describe en el ejemplo 4) para determinar la cantidad de sustancia activa liberada. Cada experimento se realizó independientemente por triplicado.

- 30 El perfil de liberación *in vitro* de BIM51077 se muestra en la figura 1.

#### Ejemplo 10

Ensayo de liberación *in vitro* con un BIM21003C / Formulación VLMW (Lote N182045)

- 35 Se realizó un ensayo *in vitro* con una formulación semisólida de BIM21003 al 9% utilizando un PLGA 80/20 terminado con grupo alquilo  $\text{C}_5$ . La preparación de esta composición, su acondicionamiento, esterilización y control analítico se describen en el ejemplo 5.

- 40 Se realizó un ensayo de liberación estático *in vitro* con un dispositivo de diálisis en una disolución de tampón de fosfato de pH 7,4 (Farmacopea Europea) a  $37^{\circ}\text{C}$ . Se introdujeron alrededor de 130 mg del producto acabado en una membrana de diálisis cilíndrica ( $\varnothing$  3,5 mm, M.W.C.O 25 kD, Spectra Por) y el dispositivo de diálisis se colocó en 20 ml de tampón a  $37^{\circ}\text{C}$ . Los medios de incubación se recogieron para análisis durante el ensayo y se reemplazaron por 20 ml de tampón a  $37^{\circ}\text{C}$ . Los medios de incubación entonces se analizaron por espectrofotometría UV-visible a 280 nm para determinar la cantidad de sustancia activa liberada. Cada experimento se realizó independientemente por triplicado.

El perfil de liberación *in vitro* de BIM21003 se muestra en la figura 2.

#### Ejemplo 11

- 45 BIM21003C/Formulación VLMW preparada por precipitación El polímero VLMW utilizado en esta composición fue un PLA modificado con un grupo terminal alquilo  $\text{C}_5$  y un peso molecular promedio en peso Mw de aproximadamente 1.140 Daltons. Se añadieron alrededor de 180 mg de triptorelina BIM21003C (sal de acetato) a 1,0 g de polímero VLMW disuelto en 0,5 ml de cloruro de metileno. Mientras se agitaba una suspensión de

BIM21003C, se añadieron 7,5 ml de heptano para precipitar el polímero. Después, se filtró la suspensión y la mezcla precipitada se secó al vacío a 50°C.

5 El contenido y la pureza de la sustancia activa se controlaron por cromatografía líquida de fase inversa como se describe en el ejemplo 5. El contenido de BIM21003 en el producto total se determinó que era de aproximadamente 7,2% (p/p) y el área del pico de BIM21003 representó el 98,7 % del área total.

El ensayo de liberación estático *in vitro* se realizó por duplicado como se describe en el ejemplo 10.

#### Ejemplo 12

Ensayo de liberación *in vivo* en perros Beagle con un polímero con muy bajo peso molecular que no tiene los extremos bloqueados

10 Se realizó un ensayo *in vivo* con una formulación semisólida de 10 % de BIM21003 utilizando un PLGA 50/50 terminado por un grupo de ácido carboxílico (lote J001/3000013, véase la tabla 1). La preparación de la formulación se logró por un proceso de amasado de empujar-tirar con dos jeringas a aproximadamente 50°C como se describe en el ejemplo 6. La mezcla (producto total) se acondicionó en jeringas de dosis única de 0,3 ml acopladas a agujas de 20 x 1,4 mm, después, se envasó en bolsas selladas de aluminio individuales y se esterilizó por radiación gamma a 25 kGy en hielo seco.

15 El contenido y la pureza de la sustancia activa se controlaron por cromatografía líquida de fase inversa como se describe en el ejemplo 5. El contenido de BIM21003 en el producto acabado se determinó que era de aproximadamente 11,2% (p/p) y el área del pico de BIM21003 representó 95,9 % del área total.

20 A seis perros Beagle machos se les administró por vía intramuscular con jeringas de dosis única calentadas previamente a 50°C durante 3 min para mejorar su fluidez y facilitar su inyección. Las jeringas se pesaron antes y después de la administración y la dosis inyectada de BIM21003 se calculó que era de aproximadamente 3,6 mg por animal.

25 Se obtuvieron muestras de sangre de 4 ml de las venas cefálicas a intervalos de tiempo específicos después de la administración. Las muestras de sangre se colocaron en tubos que contenían un anticoagulante (disolución acuosa de EDTA·K<sub>3</sub> al 15%) y un conservante (Trasylo<sup>®</sup>). Después de la centrifugación, se quitó el plasma y las muestras se almacenaron por debajo de los -20°C hasta análisis RIA. Los niveles de plasma de BIM21003 obtenidos se muestran en la figura 3.

30 Después de 3 días después de la administración, los niveles de plasma de BIM-21003 estaban por debajo del límite de cuantificación. Por lo tanto, se observó una absorción relativamente rápida del fármaco. Estos resultados pueden ser debido a la rápida degradación del polímero como se observa en los experimentos *in vitro* realizados a 37° C en un medio fisiológico acuoso.

#### Ejemplo 13

Ensayos de liberación *in vivo* en ratas Sprague-Dawley con varias formulaciones de péptidos

35 Se realizaron varios ensayos *in vivo* con formulaciones semisólidas que contenían los siguientes péptidos: BIM23190C, BIM51077C o BIM21003C (sales de acetato). La preparación de estas composiciones, su acondicionamiento, esterilización, control analítico y ensayos *in vitro* se describen en los ejemplos anteriores. Sus características se reúnen en la tabla 2.

40 A doce ratas Sprague-Dawley machos se les administró por vía subcutánea con jeringas de dosis única. Las jeringas se pesaron antes y después de la administración para comprobar la administración total de la formulación semisólida. Se obtuvieron muestras de sangre de 1,5 ml a través del seno retroorbital por medio de micropipetas Pasteur, en animales anestesiados con isoflurano (4 tiempos de muestreo por rata) a intervalos de tiempo específicos después de la administración. Las muestras de sangre se colocaron en tubos que contenían un anticoagulante (disolución acuosa de EDTA·K<sub>3</sub> al 15%) y un conservante (Trasylo<sup>®</sup>). Después de la centrifugación, se quitó el plasma y las muestras se almacenaron por debajo de los -20°C hasta el análisis RIA o el análisis SPE-HPLC-MS/MS (el método de análisis depende del agente terapéutico).

45 Los niveles de plasma obtenidos con BIM23190 liberados a partir de la formulación N174055 se muestran en la figura 4. Se observó una liberación sostenida hasta al menos 21 días después de la administración de una dosis de 3,3 mg.

50 Los niveles de plasma obtenidos con BIM51077 liberados a partir de la formulación N182054 se muestran en la figura 5. Se observó una liberación sostenida hasta al menos 28 días en el caso de 4,6 mg de BIM51077 administrados.

Los niveles de plasma obtenidos con BIM21003 liberados a partir de las formulaciones N193075 y D009099 se

muestran en la figura 6. En el caso de la formulación N193075, el contenido de BIM21003 era de aproximadamente 10,7% (p/p) en la formulación y se observó la liberación de una dosis de 3,1 mg durante 14 días después de la administración. En el caso de la formulación D009099, el contenido de BIM21003 era de aproximadamente 2,0% (p/p) en la formulación y se observó la liberación de una dosis de 2,8 mg durante 21 días después de la administración.

Ejemplo 14

Ensayos de liberación *in vivo* en ratas Sprague-Dawley con formulaciones de la hormona de crecimiento

Se prepararon varias composiciones semisólidas con rhGH (Hormona de Crecimiento humana recombinante). La hormona de crecimiento utilizada contenía bicarbonato de sodio, sacarosa y polisorbato 20 para estabilizarla. Se utilizaron tres lotes de PLA con muy bajo peso molecular, con viscosidades diferentes: alta, media y baja. Las características de los polímeros se reúnen en la tabla 1.

Los polímeros semisólidos se esterilizaron previamente por radiación gamma a 25 kGy en hielo seco. En condiciones asépticas, se introdujeron cantidades apropiadas de rhGH (liofilizada) y de PLA semisólido en dos jeringas diferentes. Después de conectar las jeringas, se logró una mezcla homogénea por un proceso de amasado de empujar-tirar entre las dos jeringas. La mezcla (producto total) se recogió en una jeringa y se dividió después en jeringas de dosis única de 0,3 ml acopladas a agujas. El producto acabado se almacenó a 5°C.

La composición de estas formulaciones, su acondicionamiento y dosis administrada se reúnen en la tabla 3.

Tabla 3

Lote de la formulación	Lote de polímero	Contenido (%)	Aguja	Dosis (mg/kg)
N203036	MG03.047 (viscosidad alta)	12	18G	9
N203052	MG02.038 (viscosidad media)	15	21G	12
N203075	MG02.073 (viscosidad baja)	15	21G	14
N203069	MG02.038 (viscosidad media)	15	21G	29 (Atímica) 25 (Hypox)

A seis ratas Sprague-Dawley machos se les administró por vía subcutánea con jeringas de dosis única. Las jeringas se pesaron antes y después de la administración para comprobar la administración total de la formulación semisólida. Se obtuvieron muestras de sangre de 0,4 ml a través del seno retroorbital por medio de micropipetas Pasteur, en animales anestesiados con isoflurano a intervalos de tiempo específicos hasta 7 días después de la administración. Las muestras de sangre se colocaron en tubos y se centrifugaron. Las muestras de suero sanguíneo se decantaron después y se conservaron rápidamente en un congelador a -80° C hasta su análisis por medio de un método ELISA.

Las concentraciones de suero sanguíneo obtenidas con la hormona de crecimiento se muestran en la figura 7.

Se observó una liberación sostenida hasta al menos 7 días, con las concentraciones de suero sanguíneo de rhGH casi constantes de 2 a 7 días después de la administración.

Ejemplo 15

Ensayo de liberación *in vivo* en ratas atímicas con una formulación de la hormona de crecimiento

Para evaluar el perfil de liberación de la hormona de crecimiento después de 7 días después de la administración de una formulación VLMW, se realizó un ensayo *in vivo* con ratas atímicas que carecían congénitamente de la glándula timo.

Se preparó otra composición de la hormona de crecimiento como se describe en el ejemplo 14 (lote N203069) con un PLA de viscosidad media. Su composición, acondicionamiento y la dosis administrada se reúnen en la tabla 3.

A diez ratas atímicas hembras se les administró por vía subcutánea con jeringas de dosis única. Las jeringas se pesaron antes y después de la administración para comprobar la administración total de la formulación

semisólida (véase la tabla 3).

Las concentraciones de suero sanguíneo obtenidas con la hormona de crecimiento se muestran en la figura 8.

Se observó una liberación sostenida hasta 21 días después de la administración.

Ejemplo 16

5 Ensayo de liberación *in vivo* en ratas Hypox con una formulación de la hormona de crecimiento

Para evaluar la eficacia de la hormona de crecimiento liberada a partir de formulaciones VLMW, la composición N203069 (véase la tabla 3 y el ejemplo 15) también se administró a ratas Sprague-Dawley hipofisectomizadas (Hypox).

10 A cinco Ratas Hypox hembras se les administró por vía subcutánea con jeringas de dosis única. Las jeringas se pesaron antes y después de la administración para comprobar la administración total de la formulación semisólida (véase la tabla 3).

Las ganancias de peso corporal se muestran en la figura 9 y las concentraciones de IGF-1 se muestran en la figura 10. Los resultados se comparan con los valores obtenidos después de la administración de un placebo "control (-)" y la administración diaria de una disolución acuosa de rhGH (2mg/kg/día) "control (+)".

15 A los 8 días después de la administración, el perfil de peso corporal y el nivel de IGF-1 obtenidos con la hormona de crecimiento liberada a partir de la formulación VLMW son cercanos a los valores de control (+).

**REIVINDICACIONES**

1. Una formulación semisólida de liberación controlada y sostenida que comprende :
  - a) Un polímero o copolímero biodegradable con extremos bloqueados con muy bajo peso molecular o una mezcla de los mismos, que tiene un peso molecular promedio en peso de 500 a 5.000 Daltons,
  - 5 b) Al menos una sustancia activa o una mezcla de la misma seleccionada de la lista: un péptido, un polipéptido, una proteína, tal como hormona luteinizante (LHRH), hormona estimulante de la tiroides (TSH), hormona estimulante del folículo (FSH), hormona paratiroidea (PTH), insulina, hormona de crecimiento, hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH), péptido de liberación de la hormona de crecimiento, calcitonina y sales de estos compuestos aceptables para uso farmacéutico o sus fragmentos,
- 10 en donde la preparación de dicha formulación se lleva a cabo sin añadir diluyentes, plastificantes, disolventes o excipientes adicionales y
 

el polímero o copolímero biodegradable con extremos bloqueados con muy bajo peso molecular tiene los extremos bloqueados por un resto alquilo C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub> en lugar de su extremidad de ácido carboxílico y se selecciona de polilactidas, poliglicolidas, poli(lactida-co-glicolida)(s), poli(ácido(s) láctico(s)), poli(ácido(s) glicólico(s)) y mezclas de los mismos.
- 15 2. La formulación semisólida de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el resto alquilo es un grupo alquilo que contiene de 5 a 12 átomos de carbono.
3. La formulación semisólida de liberación sostenida de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en donde el resto alquilo es un grupo alquilo que contiene 5 átomos de carbono.
- 20 4. La formulación semisólida de liberación sostenida de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, para la que la temperatura adecuada para la aplicación/inyección para la formación de la formulación semisólida está entre 15°C y 50°C.
5. La formulación semisólida de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 4, para la que la temperatura adecuada para la aplicación/inyección para la formación de la formulación semisólida está entre
 25 25°C y 40°C.
6. La formulación semisólida de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el peso molecular del polímero o copolímero está entre 700 y 3.000 Daltons, preferiblemente entre 800 y 2.000 Daltons.
7. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sustancia activa de la
 30 composición es la hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) o la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH), factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), tales como IGF-1 y la hormona luteinizante (LHRH) .
8. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la sustancia activa de la
 composición es la hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) o la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH).
- 35 9. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la sustancia activa de la composición es IGF-1 y sales aceptables para uso farmacéutico de la misma.
10. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la sustancia activa de la
 composición es la hormona luteinizante (LHRH) y sales aceptables para uso farmacéutico de la misma.
- 40 11. La formulación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, en donde la composición comprende una cantidad de la sustancia activa en el intervalo de 0,001% a 70% (p/p), preferiblemente de 0,1% a 30% (p/p), más preferiblemente de 2 a 30% (p/p).
12. Un proceso para la preparación de la formulación farmacéutica semisólida de acuerdo con la
 reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas:
  - a) Introducir la sustancia activa y el polímero en dos jeringas diferentes y ajustar los émbolos.
  - 45 b) Conectar las dos jeringas cargadas a un conector de acero inoxidable de tres conos.
  - c) Quitar el aire de la jeringa cargada con la sustancia activa al vacío.
  - d) Mezclar los dos componentes mediante un proceso de amasado entre las dos jeringas.
13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque se lleva a cabo opcionalmente a
 temperatura controlada entre 5°C y 60°C, preferiblemente a temperatura ambiente.

14. Un proceso para la preparación de la formulación farmacéutica semisólida de la reivindicación 1 que comprende las siguientes etapas :
- a) Mezclar el polímero en una mezcladora.
  - b) Añadir la sustancia activa.
- 5 c) Mezclar los componentes a temperatura ambiente, opcionalmente a una temperatura controlada entre 5°C y 60°C.
15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado porque la sustancia activa está en forma de polvo.
- 10 16. Una formulación farmacéutica que se puede obtener por el proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 15.
17. La formulación semisólida de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha formulación de liberación sostenida libera la sustancia activa durante al menos una semana, preferiblemente durante al menos un mes, cuando la formulación semisólida se administra en un medio fisiológico acuoso.

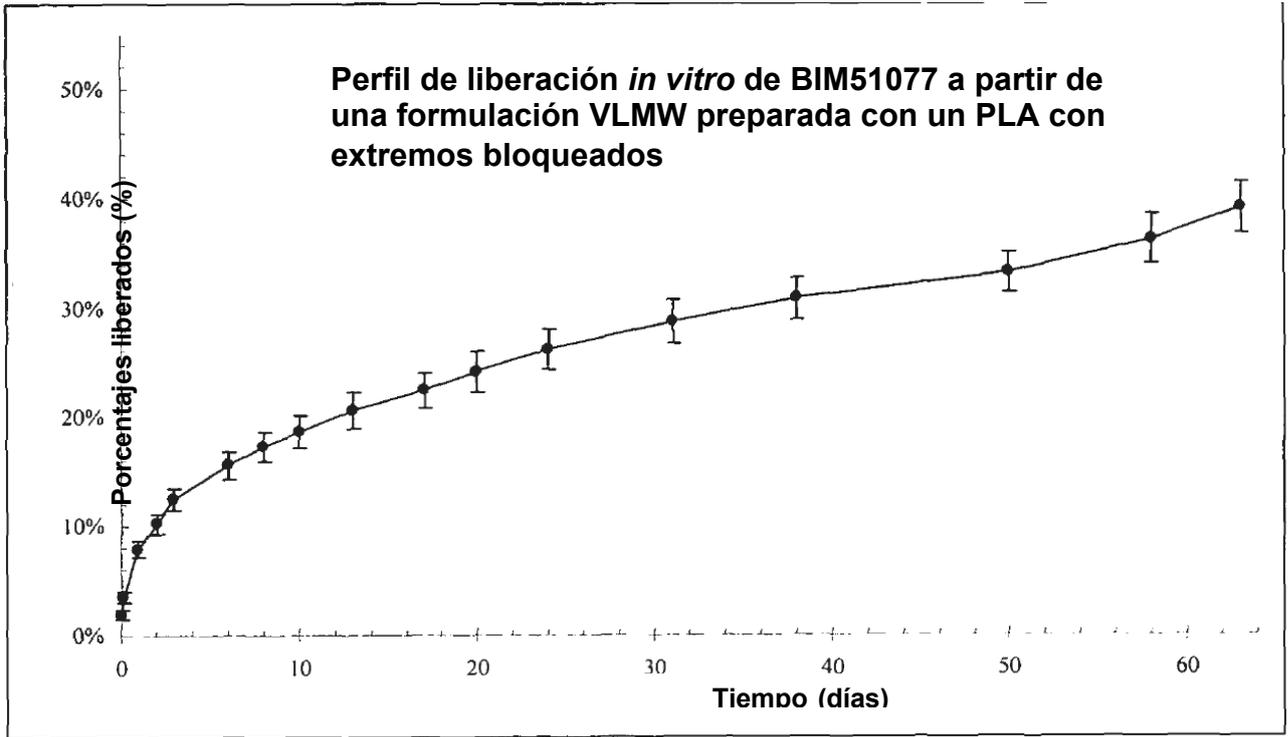


Figura 1

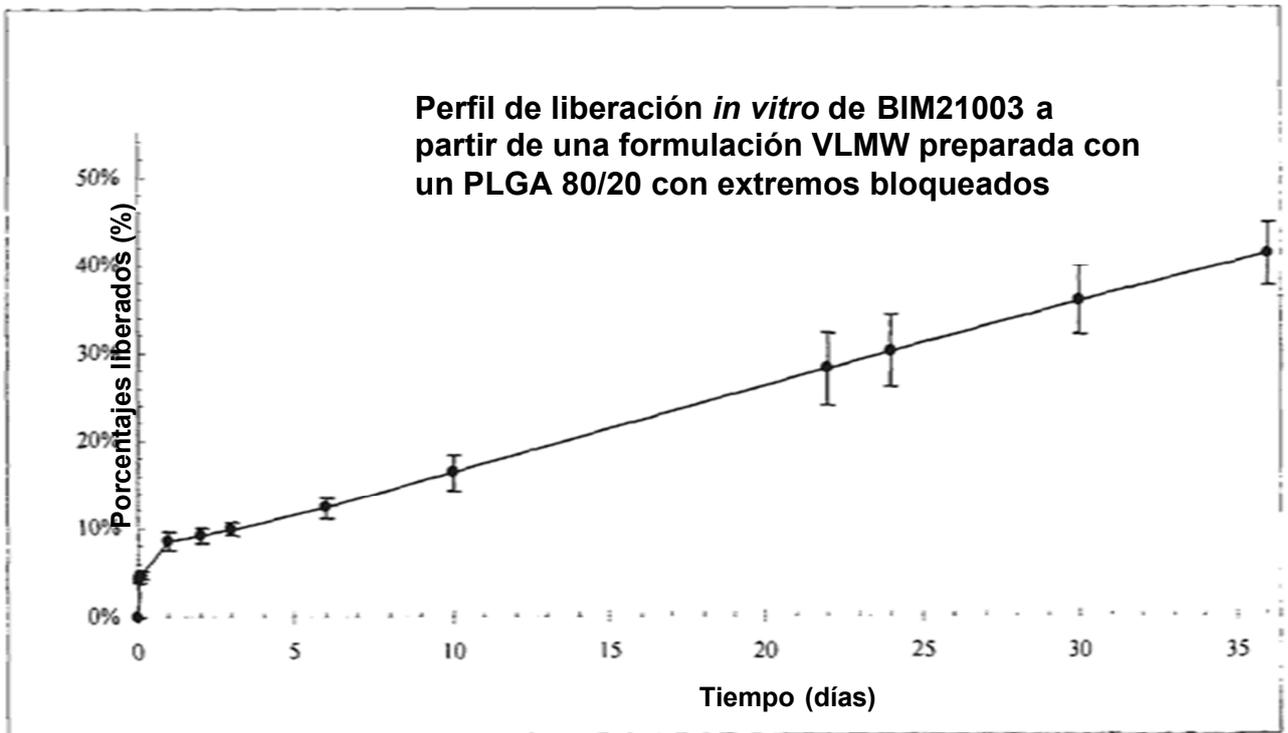


Figura 2

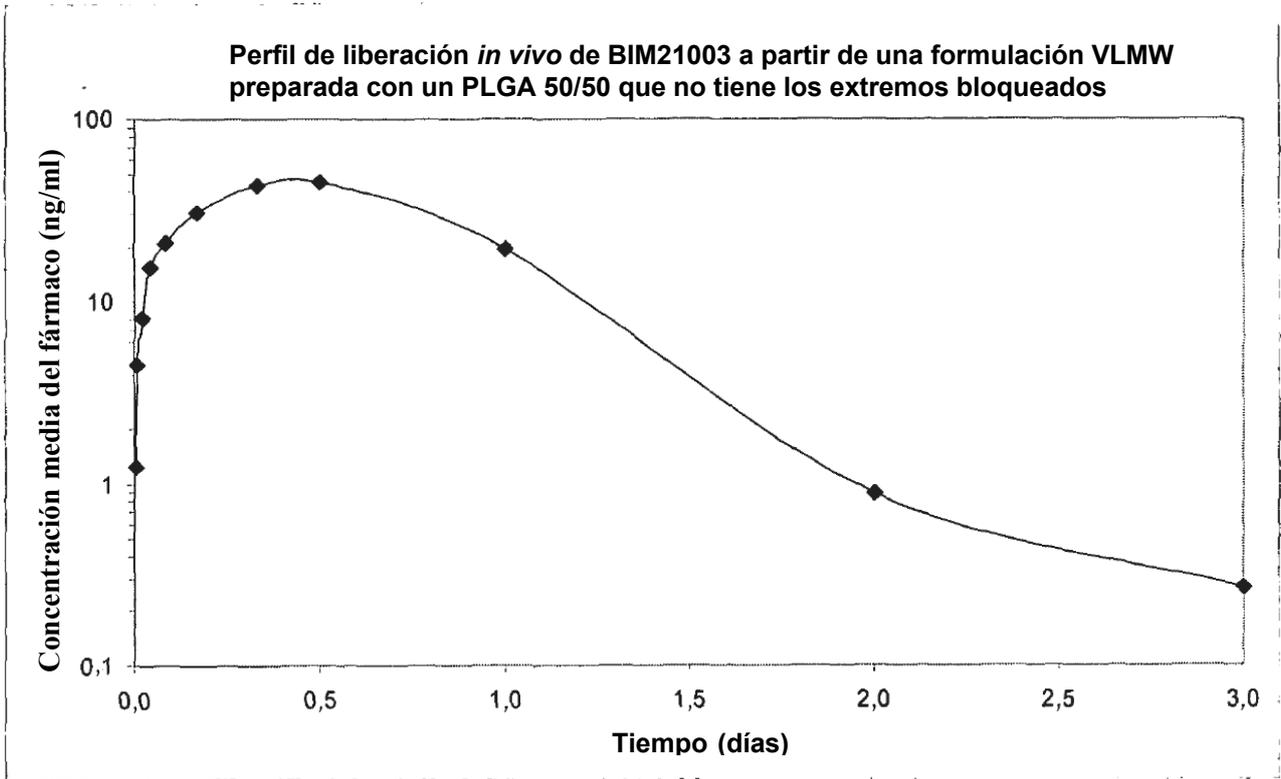


Figura 3

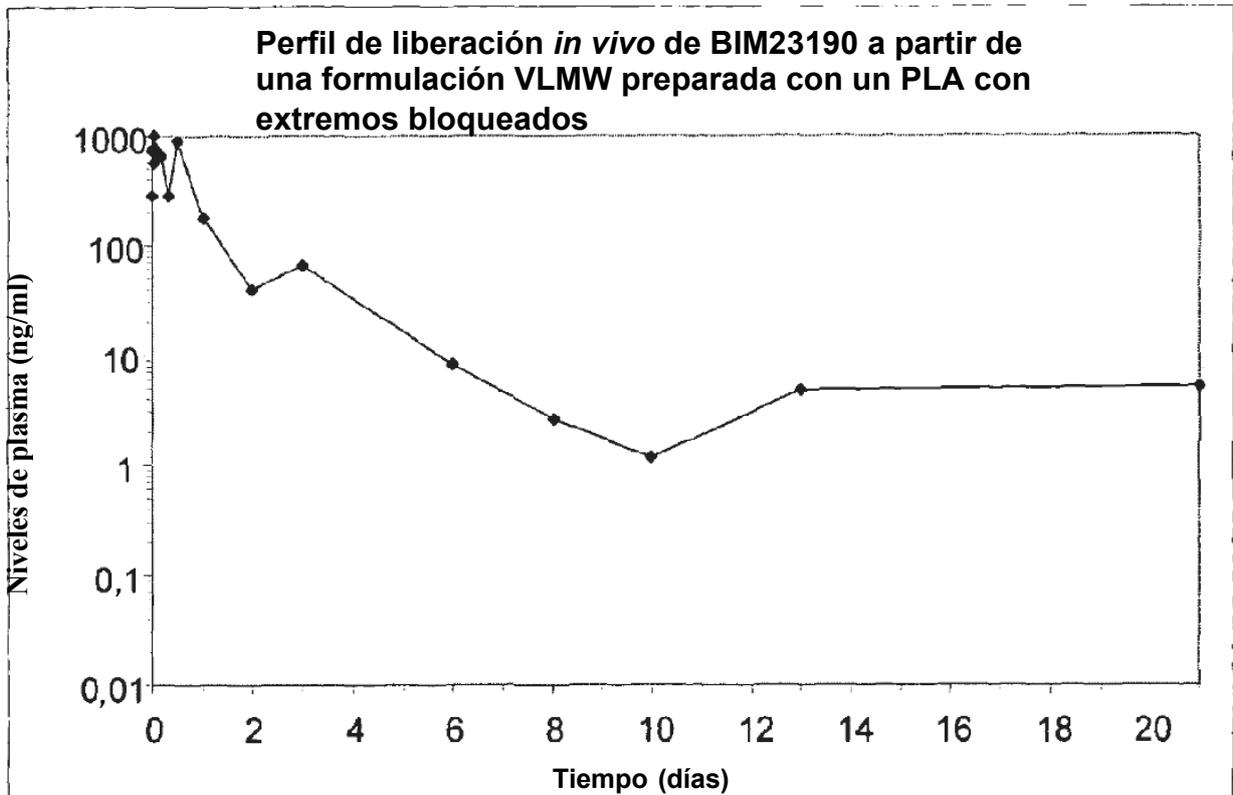


Figura 4

**Perfil de liberación *in vivo* de BIM51077 a partir de una formulación VLMW preparada con un PLA con extremos bloqueados**

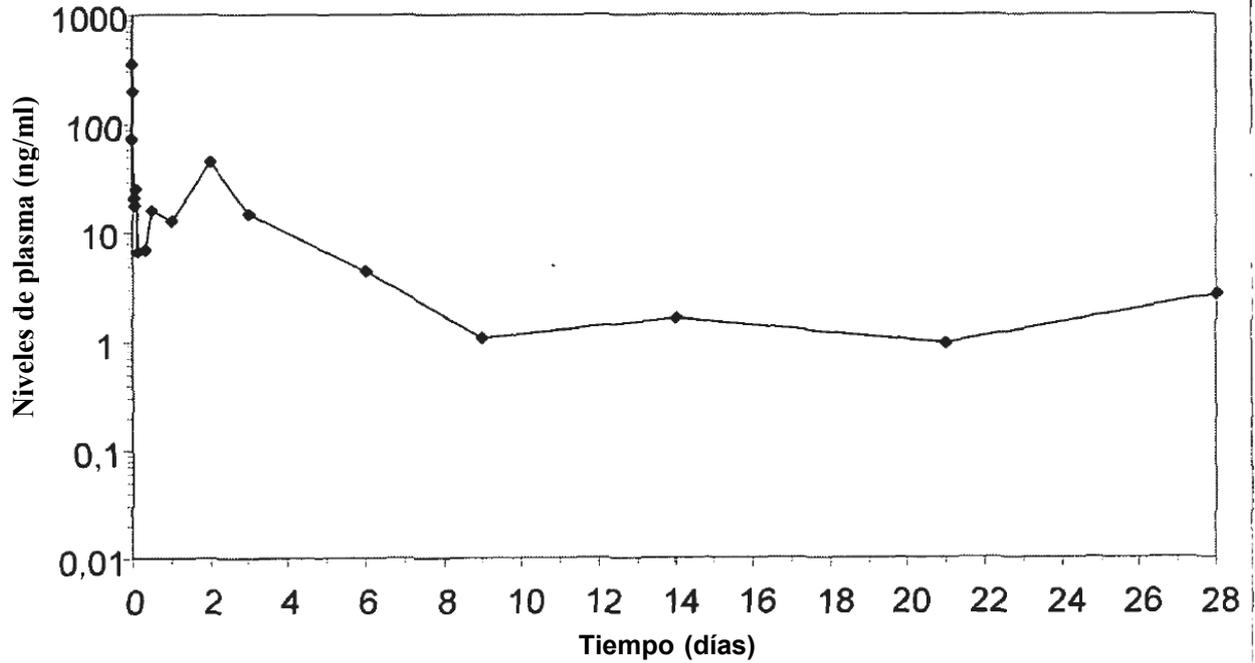


Figura 5

**Perfil de liberación *in vivo* de BIM21003 a partir de formulaciones VLMW preparadas con un PLA con extremos bloqueados**

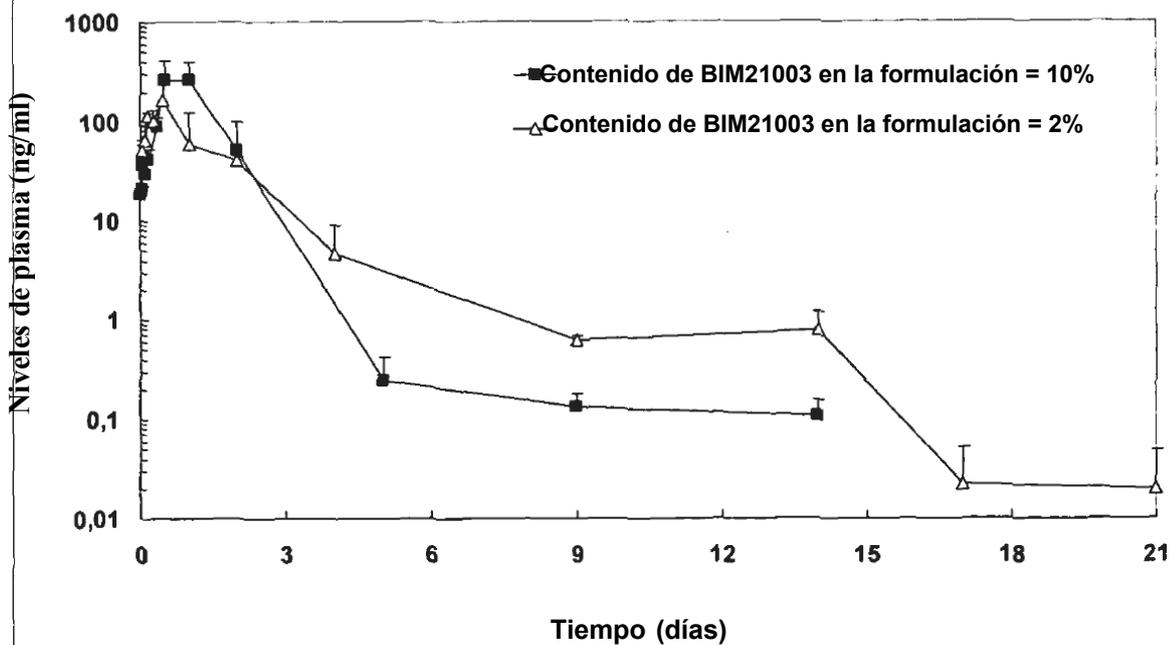


Figura 6

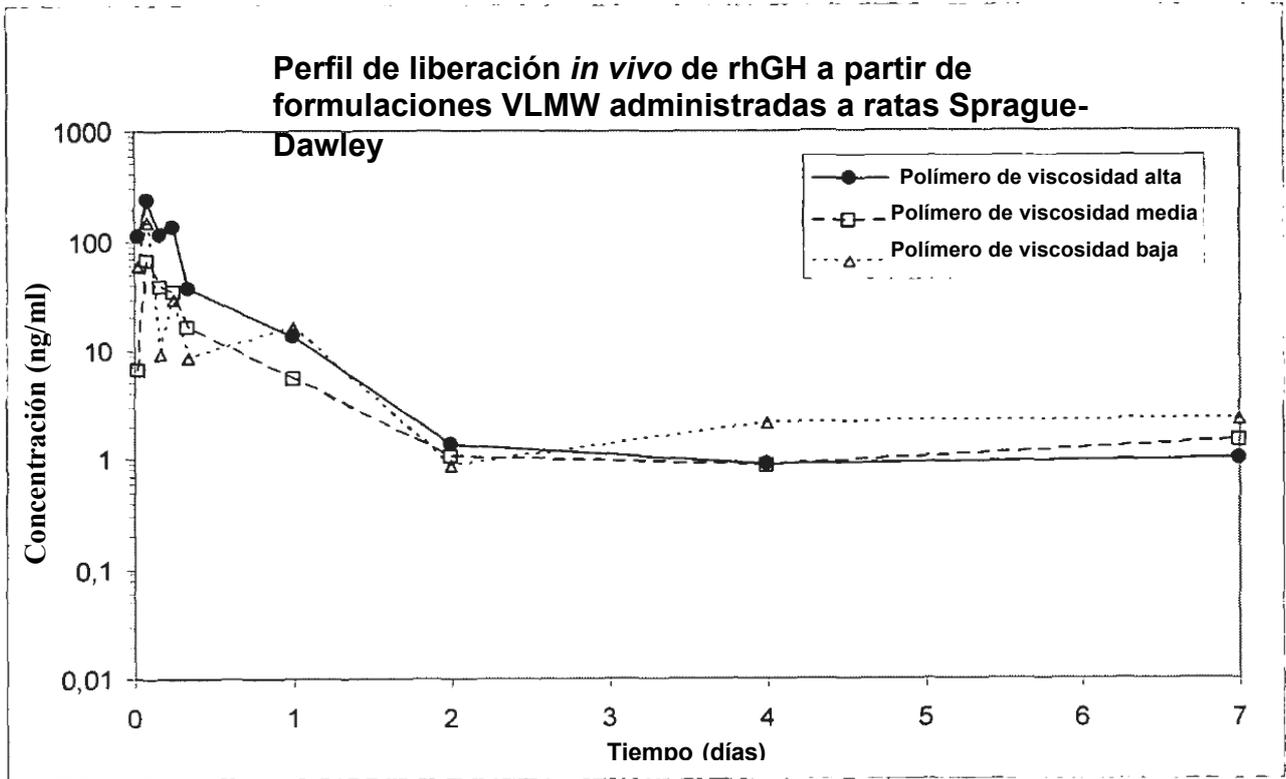


Figura 7

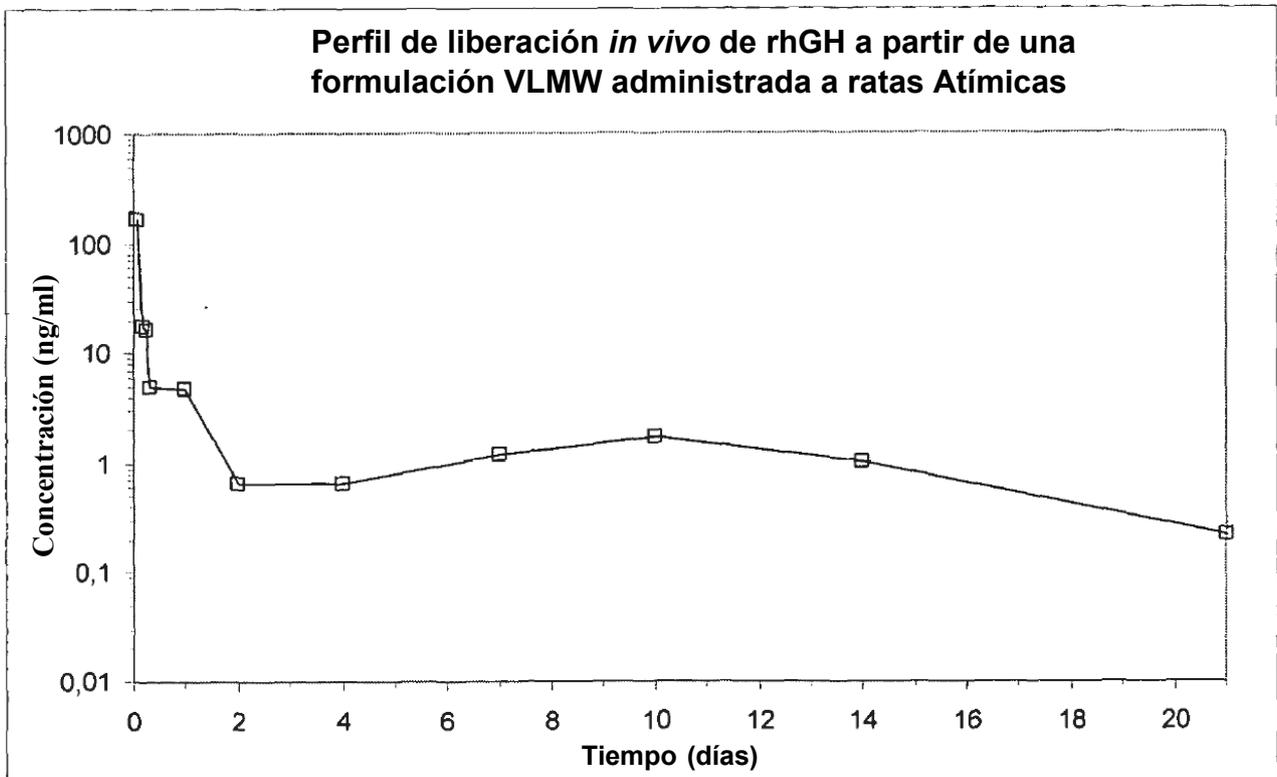


Figura 8

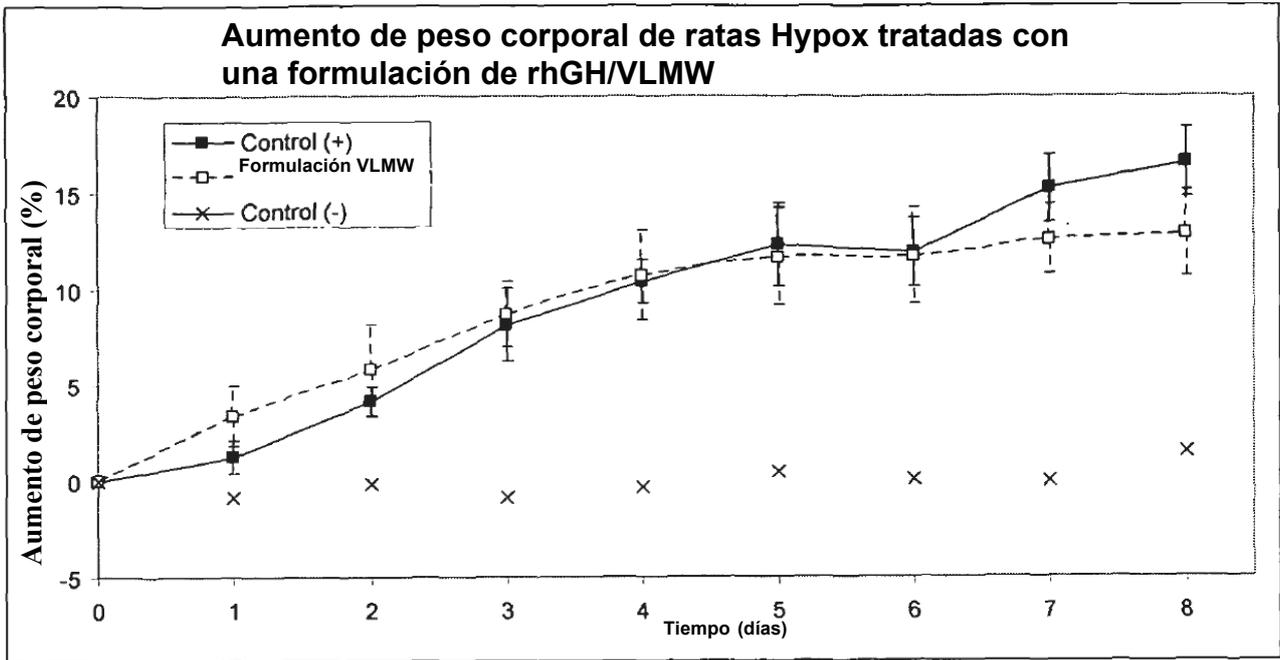


Figura 9

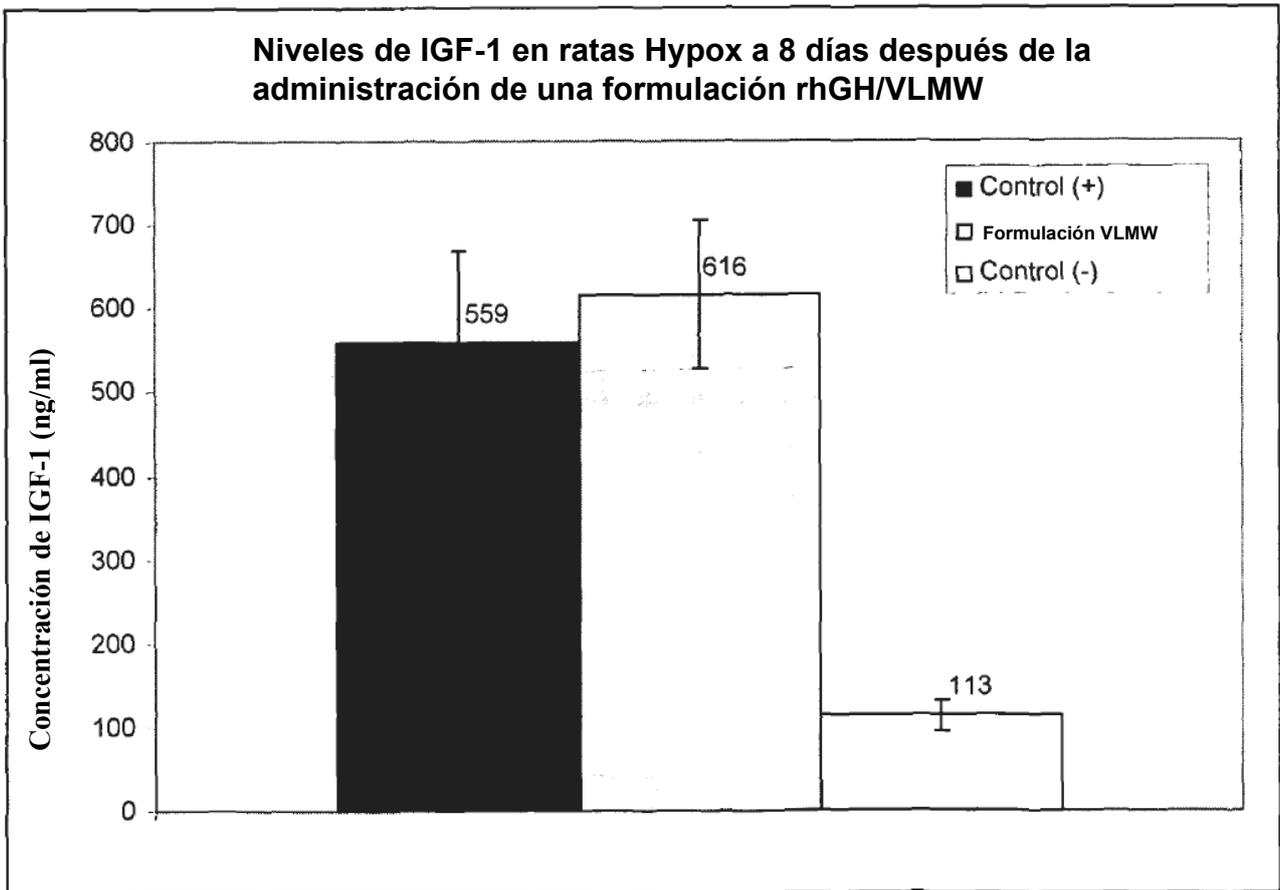


Figura 10