(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 785 382**

(51) Int. CI.:

A61K 47/10	(2007.01)	***A61K 31/381***	(2006.01)
A61K 47/32	(2006.01)	***A61K 9/00***	(2006.01)
A61K 47/34	(2007.01)		
A61K 9/06	(2006.01)		
A61K 9/08	(2006.01)		
A61K 47/36	(2006.01)		
A61K 9/16	(2006.01)		
A61K 9/19	(2006.01)		
A61K 31/559	(2006.01)		
A61K 31/5575	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.04.2014 PCT/US2014/033558**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.10.2014 WO14169075**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2014 E 14725582 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2020 EP 2983663**

(54) Título: **Liberación sostenida de bimatoprost, análogos de bimatoprost, prostamidas y prostaglandinas para la reducción de grasa**

(30) Prioridad:

12.04.2013 US 201361811682 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.10.2020

(73) Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US

(72) Inventor/es:

WHITCUP, SCOTT M.;
WOODWARD, DAVID F. y
HUGHES, PATRICK M.

(74) Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

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

Liberación sostenida de bimatoprost, análogos de bimatoprost, prostamidas y prostaglandinas para la reducción de grasa

Sumario de la invención

La presente divulgación se refiere a composiciones y métodos para la liberación sostenida de bimatoprost, análogos de bimatoprost, profármacos de bimatoprost, prostamidas, prostaglandinas, análogos de prostaglandina y derivados de prostaglandina de depósitos inyectables e implantables con el fin de reducción de grasa incluyendo reducción de grasa localizada.

El documento WO 2007/111806 A2 divulga composiciones, tales como bimatoprost, latanoprost y travoprost, y métodos para reducir la grasa en el cuerpo de un individuo, por ejemplo, mediante administración tópica, inyección y/o implantación de tales composiciones.

Se ha demostrado que el bimatoprost tópico evita eficazmente la formación y maduración de adipocitos y atrofia los adipocitos en modelos de animal después de la administración tópica. Además, se han notificado indicios clínicos de reducción de grasa después de la administración tópica de bimatoprost. La presente divulgación se refiere a métodos y formulaciones de liberación sostenida de bimatoprost, análogos de bimatoprost, profármacos de bimatoprost, prostamidas, prostaglandinas, análogos y derivados de prostaglandina y análogos de prostaglandina tales como latanoprost y travoprost para la reducción de grasa localizada.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra perfiles de liberación *in vitro* de bimatoprost con implantes de PLGA inyectables;

la figura 2 muestra perfiles de liberación *in vitro* de bimatoprost con implantes de SynBiosys inyectables;

las figuras 3A y 3B muestran datos de liberación de ReGel 100 o ReGel B para 100 días;

las figuras 4A - 4C muestran una comparación de datos de liberación de latanoprost de sistemas de administración de ReGel 100 o ReGel B;

la figura 5 muestra una imagen de RM en 2D 40 minutos después de la inyección orientada longitudinalmente a través de los músculos gemelos para mostrar los grupos musculares MGL y MGM en cada pierna. La pierna derecha se inyectó con HA/albúmina-gadolinio, la pierna izquierda con albúmina-gadolinio solo;

la figura 6A muestra la tasa de liberación de bimatoprost en una formulación del 20% de bimatoprost, el 45% de R203s, el 20% de RG752s, el 10% de R202H, el 5% de PEG-3350;

la figura 6B muestra la tasa de liberación de bimatoprost en una formulación mostrada en la parte inferior de la figura 6B;

la figura 6C muestra la tasa de liberación de compuesto n.º 1 de las formulaciones de la tabla I;

la figura 7A muestra microesferas de bimatoprost que pueden usarse para la liberación sostenida de bimatoprost para la reducción de grasa localizada;

la figura 7B muestra la tasa de liberación de bimatoprost de las microesferas de latanoprost;

las figuras 8A y 8B muestran el 10% de bimatoprost en dibenzoato de dietilglicol (gel); y

la figura 8C muestra un ejemplo de liberación de bimatoprost de un depósito del 10% de bimatoprost en dibenzoato de dietilglicol (gel).

Algunas realizaciones de la divulgación se incluyen en los siguientes párrafos:

1) Un método de reducción de grasa que comprende inyectar una formulación de liberación sostenida de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en bimatoprost, análogos de bimatoprost, profármacos de bimatoprost, prostamidas, prostaglandinas, análogos de prostaglandina, latanoprost y travoprost y derivados de prostaglandina, y mezclas de los mismos en un depósito de grasa.

2) El método según el párrafo 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en bimatoprost, latanoprost, travoprost y compuesto n.º 1, y mezclas de los mismos.

3) El método según el párrafo 1, en el que la formulación de liberación sostenida se selecciona del grupo que consiste en depósitos inyectables, suspensiones de gel, un sistema de administración de ReGel, una plataforma de liberación de ácido hialurónico, implantes, microesferas, macroesferas y disolventes inyectables.

4) El método según los párrafos 2 ó 3, en el que el compuesto es bimatoprost.

5) El método según los párrafos 1 - 4, en el que la formulación de liberación sostenida se inyecta directamente en el depósito de grasa.

6) El método según el párrafo 1, en el que la reducción de grasa es reducción de grasa localizada en y alrededor del sitio de inyección.

7) El método según los párrafos 1 ó 3, en el que la formulación de liberación sostenida es un implante con la formulación de aproximadamente el 20% de bimatoprost, aproximadamente el 45% de R203s, aproximadamente el 20% de RG752s, aproximadamente el 10% de R202H y aproximadamente el 5% de PEG-3350.

8) El método según los párrafos 1 ó 3, en el que el método da como resultado atrofia de adipocitos tanto marrones como blancos y da como resultado reducción de grasa localizada.

9) El método según el párrafo 7, en el que el implante libera bimatoprost en el depósito de grasa a lo largo de un periodo de 100 días.

10) El método según el párrafo 1, en el que la formulación de liberación sostenida libera el compuesto de manera sistémica para seleccionar como diana un depósito de grasa en una ubicación en el cuerpo que no está en la ubicación de la formulación de liberación sostenida o en áreas difíciles de alcanzar.

11) El método según los párrafos 1 ó 10, en el que las formulaciones de liberación sostenida se inyectan o implantan en una ubicación que permite la reducción de depósitos de grasa abdominal, depósitos de grasa visceral, depósitos de grasa epicárdica, depósitos de grasa subcutánea y depósitos de grasa ectópica como ejemplos no limitativos.

12) Una composición para su uso en la reducción de grasa localizada, en la que la composición es una composición de liberación sostenida seleccionada del grupo que consiste en depósitos inyectables, suspensiones de gel, un sistema de administración de ReGel, una plataforma basada en ácido hialurónico, implantes, microesferas, macroesferas y disolventes inyectables.

13) La composición según el párrafo 12, en la que la composición comprende además un compuesto seleccionado del grupo que consiste en bimatoprost, análogos de bimatoprost, profármacos de bimatoprost, prostamidas, prostaglandinas, análogos de prostaglandina, latanoprost y travoprost y derivados de prostaglandina.

14) La composición según el párrafo 12 y 13, en la que la composición de liberación sostenida es un sistema de administración de ReGel y el compuesto es bimatoprost.

15) La composición según el párrafo 14, en la que la composición se inyecta en un depósito de grasa localizada.

16) La composición según el párrafo 15, en la que la composición se inyecta en múltiples sitios de inyección en un único depósito de grasa localizada.

17) La composición según el párrafo 15, en la que la composición libera bimatoprost en el depósito de grasa localizada a lo largo de un periodo de 100 días.

18) La composición según el párrafo 12 ó 13, en la que la formulación de liberación sostenida es un implante compuesto por aproximadamente el 20% de bimatoprost, aproximadamente el 45% de R203s, aproximadamente el 20% de RG752s, aproximadamente el 10% de R202H y aproximadamente el 5% de PEG-3350.

19) La composición según el párrafo 18, en la que la composición se inyecta en al menos uno seleccionado del grupo que consiste en depósitos de grasa abdominal, depósitos de grasa visceral, depósitos de grasa epicárdica, depósitos de grasa subcutánea y depósitos de grasa ectópica.

20) La composición según el párrafo 18, en la que la inyección de la composición da como resultado atrofia de adipocitos en el depósito de grasa localizada y reducción de grasa localizada.

21) La composición según el párrafo 12 ó 13, en la que la formulación de liberación sostenida es un implante compuesto por al menos un polímero seleccionado del grupo que consiste en poli(D,L-lactida-co-glicolida), poli(D,L-lactida), poli(caprolactona), poli(dioxanona), poli(etilenglicol), poli(ortoéster), poliésteres, poli(fosfacina), poli(éster de fosfato), policaprolactona, silicona, polímeros naturales tales como látex, gelatina o colágeno, o mezclas poliméricas, y el compuesto se selecciona del grupo que consiste en bimatoprost, latanoprost, travoprost y mezclas de los

mismos.

22) La composición según el párrafo 12 ó 13, en la que la formulación de liberación sostenida es una suspensión de gel compuesta por al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en hialuronato de sodio, ácido hialurónico reticulado, sulfato de condroitina, materiales celulósicos, gelatina, colágeno, glicosaminoglicanos, u otros polisacáridos que se producen de manera natural o sintética, y el compuesto se selecciona del grupo que consiste en bimatoprost, latanoprost, travoprost y mezclas de los mismos.

23) La composición según el párrafo 22, en la que la suspensión de gel es un sistema de administración de gelificación térmica.

24) La composición según el párrafo 22, en la que el sistema de gelificación térmica está compuesto por disoluciones de copolímeros tribloque A-B-A o B-A-B o copolímeros de bloque B-A.

25) La composición según el párrafo 12 ó 13, en la que la formulación de liberación sostenida es un depósito inyectable con disolventes biocompatibles seleccionados del grupo que consiste en DMSO, NMP y DMAC, o mezclas de los mismos.

Descripción detallada de la invención

El bimatoprost y otros compuestos pueden disolverse o dispersarse en un gel, en un implante sólido biodegradable o disolventes biocompatibles que contienen polímeros solvatados, que pueden formar depósitos sólidos tras la inyección. Adicionalmente, también pueden utilizarse sistemas de administración de gelificación térmica de bimatoprost. Los implantes sólidos para la liberación sostenida pueden estar compuestos por poli(D,L-lactida-co-glicolida), poli(D,L-lactida), poli(caprolactona), poli(dioxanona), poli(etilenglicol), poli(ortoéster), poliésteres, poli(fosfacina), poli(éster de fosfato), policaprolactona, silicona, polímeros naturales tales como látex, gelatina o colágeno, o mezclas poliméricas. Las suspensiones de gel pueden contener hialuronato de sodio, ácido hialurónico reticulado, sulfato de condroitina, materiales celulósicos, gelatina, colágeno, glicosaminoglicanos, u otros polisacáridos que se producen de manera natural o sintética. Los disolventes biocompatibles para inyección de depósitos de formación *in situ* incluyen DMSO (dimetilsulfóxido), NMP (N-metilpirrolidona), DMAC (dimetilacetamida) u otros disolventes no acuosos para inyección.

Los sistemas de administración de bimatoprost y los sistemas de administración para otros compuestos pueden administrarse para la reducción de tejido adiposo a través de la inyección o implantación de implantes o depósitos inyectables. Tales sistemas de administración pueden usarse para la reducción de tejido adiposo local, por ejemplo, grasa subcutánea y/o como un método para administración sistémica sostenida para lograr la reducción de grasa visceral y otros depósitos en cuerpos adiposos que no se alcanzan fácilmente mediante la administración local del implante o la inyección tales como depósitos de grasa pericárdica. El bimatoprost es un compuesto de bajo punto de fusión y la capacidad de sostener su liberación de múltiples plataformas de administración es sorprendente. Las plataformas de administración específicas incluyen, pero no se limitan a, depósitos de administración de bimatoprost inyectables, depósitos de bimatoprost de formación *in situ*, depósitos de ácido hialurónico, implantes de bimatoprost en forma sólida, microesferas de bimatoprost y depósitos de disolventes inyectables.

La presente invención proporciona un método no terapéutico de reducción de grasa que comprende inyectar una formulación de liberación sostenida de compuesto n.º 1, tal como se define adicionalmente mediante las reivindicaciones.

Los sistemas de administración útiles en el método de la presente invención pueden inyectarse o implantarse en una ubicación para lograr la reducción de depósitos de grasa subcutánea y tejido adiposo tal como grasa abdominal, grasa visceral, grasa epicárdica, grasa submentoniana, grasa periorbitaria y cuerpos adiposos ectópicos.

Ejemplo I

Depósitos inyectables

Se ha demostrado que la PLGA y los polímeros multibloque liberan bimatoprost tras la formación de depósitos. Los polímeros y el fármaco se disuelven en un disolvente biocompatible para ambos, tal como N-metilpirrolidinona, di-metilacetamida o DMSO. La formulación se somete a filtración estéril, esterilización en autoclave, o se irradia para su esterilidad. La disolución se llena en un vial estéril o una jeringa de dosis unitaria. Después de la inyección, el disolvente biocompatible se difunde fuera del depósito, dejando atrás un implante firme cargado con prostamida o prostaglandina. El depósito libera bimatoprost, prostamida o prostaglandina durante días, semanas o meses, a medida que el polímero se bioerosiona. La carga de fármaco en disolución puede oscilar desde el 0,1% hasta el 50%. La carga de polímero en disolución puede oscilar desde el 15% hasta el 50%. Los excipientes pueden incluir poli(etilenglicol), ácidos grasos de cadena corta, ceras, colesterol, alcoholes alifáticos, codisolventes, u otros compuestos que se ajustarían a la hidrofobicidad del depósito.

Con los depósitos inyectables que contienen bimatoprost tanto de PLGA como de SynBiosys, el fármaco se liberó de manera continua durante al menos un mes tal como se muestra en las figuras 1 y 2. Es posible optimizar adicionalmente la cinética de liberación variando la carga de fármaco, la concentración de polímero, las propiedades del polímero, los excipientes de la formulación o el volumen de DMSO usado para la preparación del implante.

Ejemplo II

Sistema de administración de ReGel

También pueden usarse sistemas de polímero que experimentan transiciones de fase en respuesta a diversos estímulos. Esta transición de fase da como resultado un cambio de volumen y/o de viscosidad significativo en el sistema. El sistema puede responder al pH, el entorno iónico, la temperatura, los desencadenantes biológicos así como otros desencadenantes químicos y físicos. El sistema comprende uno o más polímeros capaces de interaccionar para provocar una transición de fase que da como resultado que aumente el volumen o la viscosidad. Los ejemplos de polímeros incluyen copolímeros de poli(ácido acrílico) y poli(óxido de etileno). Otros componentes del sistema incluyen excipientes conocidos por los expertos en la técnica.

El sistema tiene la ventaja adicional de ofrecer una liberación sostenida y controlada de principios terapéuticamente activos para tejidos locales. El fármaco puede atraparse físicamente o unirse químicamente a través de enlaces covalentes, unión de hidrógeno, interacciones iónicas, fuerzas de van der Waals o interacciones hidrófobas. La liberación del fármaco puede controlarse mediante el atrapamiento físico del compuesto activo en el gel en transición. Los compuestos también pueden unirse física o químicamente a los polímeros que comprenden el gel de transición de fase. La transición de fase del gel sirve para crear un depósito para la administración de fármaco.

Un ejemplo específico de esta divulgación enseña el uso de sistemas de administración de gelificación térmica de bimatoprost compuestos por disoluciones de copolímeros tribloque A-B-A o B-A-B o copolímeros de bloque B-A en los que A = polilactida-co-glicolida (PLGA/ PLA) y B = poli(óxido de etileno) (PEO) y latanoprost. Estos polímeros componen el sistema de administración de gelificación *in situ* de ReGel. Se ha demostrado que sus disoluciones acuosas tienen comportamiento de transición de sol a gel a medida que aumenta la temperatura. Para aplicaciones de administración de fármacos, la gelación a temperatura fisiológicamente relevante (por ejemplo, 37ºC) es particularmente importante y forma la base para la utilidad de los sistemas con fines médicos y de administración de fármacos.

En el ejemplo específico, se cargó latanoprost al 3% de carga en ReGel 100 o ReGel B, es decir, 3 mg de fármaco en 100 ul de gel. El sistema mostró una liberación sostenida después de la gelación térmica sin estallido de latanoprost. Esto es muy sorprendente dado el bajo punto de fusión relativo y la solubilidad de latanoprost. Es decir, liberación lenta, no estallido. El gel permaneció durante más de 100 días tal como se muestra en las figuras 3A y 3B. Pueden realizarse modificaciones adicionales añadiendo otros polímeros al sistema, por ejemplo, CMC, agarosa y almidón.

Ejemplo III

Ácidos hialurónicos

Se ha demostrado que el ácido hialurónico reticulado se ubica tras la inyección proporcionando una posible plataforma de liberación sostenida. El fármaco puede o bien incorporarse en el ácido hialurónico reticulado o bien conjugarse con el vehículo para la liberación sostenida. En el primer caso, la liberación y la erosión de la plataforma pueden controlarse mediante la porosidad del gel, la longitud de los agentes reticulantes y la densidad de reticulación. Alternativamente, en el último caso, puede unirse de manera iónica o covalente el bimatoprost o un análogo de prostamida a la estructura principal hialurónica a través de uno de varios ligadores conocidos en la técnica. Finalmente, el fármaco puede incorporarse en otra modalidad de liberación sostenida, tal como microesferas, luego incorporarse en el ácido hialurónico (reticulado o no reticulado) e inyectarse como una plataforma de administración.

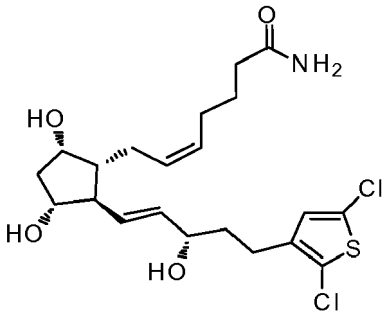
La figura 5 muestra una imagen de RM en 2D 40 minutos después de la inyección orientada longitudinalmente a través de los músculos gemelos para mostrar los grupos musculares MGL (gemelo externo tripeniforme) y MGM (gemelo interno unipeniforme) en cada pierna. La pierna derecha se inyectó con HA/albúmina-gadolinio, la pierna izquierda con albúmina-gadolinio solo. La pierna izquierda muestra diseminación difusa de albúmina-gadolinio (color azul) a lo largo de todo el músculo MGL y cruza a través del músculo MGM adyacente. Estos datos muestran que los depósitos de HA reticulado pueden ubicarse y proporcionar una plataforma para la liberación sostenida local de una prostaglandina o prostamida para la reducción de grasa.

Ejemplo IV

Implantes

El bimatoprost se ha formulado para dar implantes que pueden inyectarse o implantarse por vía subcutánea, en grasa visceral o en aposición directa a un órgano. Un ejemplo es la siguiente formulación: el 20% de bimatoprost, el 45% de R203s, el 20% de RG752s, el 10% de R202H, el 5% de PEG-3350, y la figura 6A muestra la tasa de liberación de bimatoprost a partir de esta formulación (R203S es una PLA con los extremos ocupados con éster, R202H es una PLA con grupos terminales ácidos, RG752S es una PLGA 75:25 con un grupo terminal éster y PEG-3350 es polietilenglicol con un peso molecular de 3350). En la figura 6B se muestran otras formulaciones de implantes y sus tasas de liberación.

Otro compuesto (compuesto n.º 1) que puede ser útil para la reducción de grasa se divulga a continuación:



En la tabla I a continuación se proporcionan formulaciones de implantes con compuesto n.º 1 y sus propiedades:

Ejemplos	n.º de lote	composiciones	dimensión del implante	peso del implante (μg)	tasa de liberación *in vitro* (μg/d)	duración estimada de la liberación (meses)
1	10524-101	el 8,0% de API, el 92,0% de R202H	150 μm x 1,5 mm	36	29	3
2	10810-061	el 8,0% de API, el 92,0% de R203H	200 μm x 1,5 mm	64	26	6
3	10810-080	el 8,0% de API, el 51,7% de R203S, el 23,0% de RG752S, el 11,5% de R202H, el 5,8% de hexadecanol	200 μm x 1,5 mm	64	34	4-5
4	10810-116	el 8,0% de API, el 18,4% de R203S, el 73,6% de R203H	200 μm x 1,5 mm	64	28	6

Ejemplo V

Microesferas

El bimatoprost y latanoprost también pueden mantenerse mediante el uso de microesferas y macroesferas de PLGA tal como se muestra en las figuras 7A - 7B para latanoprost. Las microesferas de latanoprost se fabricaron a partir de los polímeros de PLA y PLGA tal como se muestra en la tabla a continuación. Las microesferas se fabricaron disolviendo 20 mg de latanoprost y 100 mg de polímero en 0,8 ml de acetato de etilo. Puede añadirse una mínima cantidad de diclorometano para completar la disolución del polímero. Esta disolución se añade a 40 ml de disolución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 1% mediante una micropipeta mientras se agita a alta cizalladura, 3000 rpm, durante 5 minutos con un homogeneizador.

Después de someterse a cizalladura, se forma una emulsión blanca lechosa, y se agita suavemente en una campana extractora durante 3-5 horas para permitir la evaporación del disolvente. Luego se centrifuga esta dispersión a 2000 rpm durante 15 min para retirar el sobrenadante, y luego se añaden 10 ml de agua para reconstituir las microesferas. Se liofilizan las microesferas reconstituidas finales. La liberación de latanoprost a partir

de las microesferas en solución salina tamponada con fosfato isotónica se muestra en la figura 7B.

Número de lote	Polímero	Carga de fármaco, %	Eficacia de atrap., %	PS antes de liofilizacion, um		
				d10	d90	Media
MP-5	203H	13,5%	81,0%	15,4	59,2	31,9
MP-8	R203S	12,2%	73,3%	15,8	64,5	34,7
MP-11	RG755	11,9%	71,3%	17,4	66,3	35,6

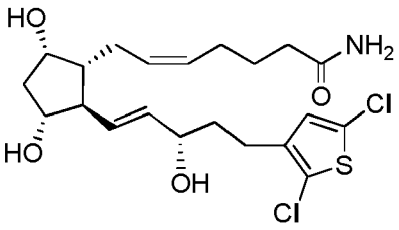
Ejemplo VI

Disolventes inyectables

Pueden usarse otros excipientes tales como acetato isobutirato de sacarosa, benzoato de etilo, benzoato de bencilo, tripropionina, dibenzoato de dietilglicol, entre otros, para la inyección directa por vía subcutánea o en la grasa. Las figuras 8A - 8B muestran el 10% de bimatoprost en dibenzoato de dietilglicol (gel) y la figura 8C muestra un ejemplo de liberación de bimatoprost a partir del 10% de bimatoprost en dibenzoato de dietilglicol (gel).

REIVINDICACIONES

1. Método no terapéutico de reducción de grasa que comprende inyectar una formulación de liberación sostenida de compuesto n.º 1:



en un depósito de grasa.

2. Método según la reivindicación 1, en el que la formulación de liberación sostenida se selecciona del grupo que consiste en depósitos inyectables, suspensiones de gel, un sistema de administración que es un sistema de administración de gelificación *in situ* compuesto por disoluciones de copolímeros tribloque A-B-A o B-A-B o copolímeros de bloque B-A, en los que A = polilactida-co-glicolida (PLGA/PLA) y B = poli(óxido de etileno) (PEO), una plataforma de liberación de ácido hialurónico, implantes, microesferas, macroesferas y disolventes inyectables.

3. Método según la reivindicación 1, en el que la formulación de liberación sostenida se inyecta directamente en el depósito de grasa.

4. Método según la reivindicación 1, en el que la reducción de grasa es reducción de grasa localizada en y alrededor del sitio de inyección.

5. Método según la reivindicación 1, en el que la formulación de liberación sostenida es un implante con la formulación de

(a) el 8% de compuesto n.º 1 y el 92% de R202H; o

(b) el 8,0% de compuesto n.º 1, el 51,7% de R203S, el 23,0% de RG752S, el 11,5% de R202H y el 5,8% de hexadecanol;

en el que R203S es una poli(D,L-lactida) (PLA) con los extremos ocupados con éster, R202H es una PLA con grupos terminales ácidos y RG752S es una poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA) 75:25.

6. Método según la reivindicación 1, en el que el método da como resultado atrofia de adipocitos tanto marrones como blancos y da como resultado reducción de grasa localizada.

7. Método según la reivindicación 1, en el que la formulación de liberación sostenida libera el compuesto de manera sistémica para seleccionar como diana un depósito de grasa en una ubicación en el cuerpo que no está en la ubicación de la formulación de liberación sostenida.

8. Método según las reivindicaciones 1 ó 7, en el que las formulaciones de liberación sostenida se inyectan o implantan en una ubicación que permite la reducción de depósitos de grasa abdominal, depósitos de grasa visceral, depósitos de grasa epicárdica, depósitos de grasa subcutánea y depósitos de grasa ectópica.

FIGURA 1

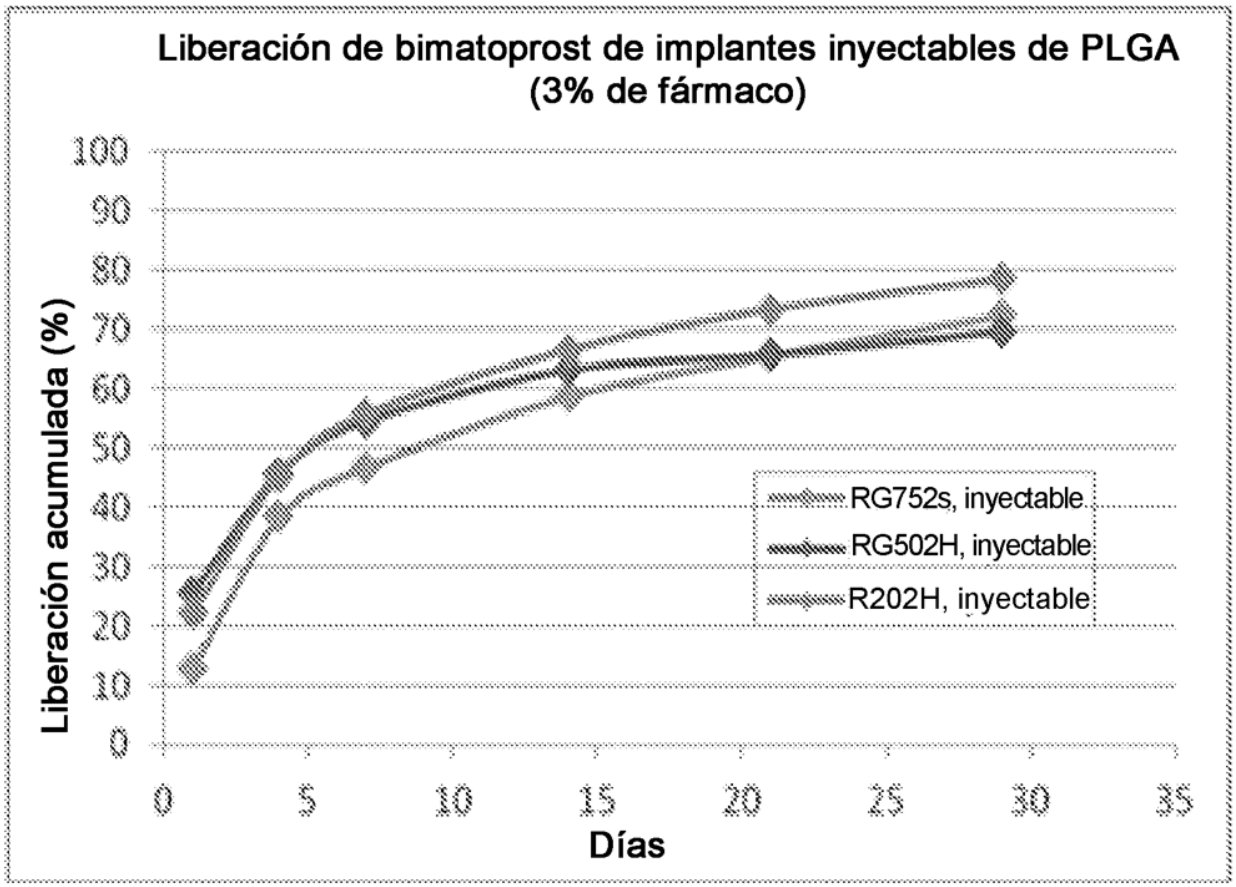

Liberación de bimatoprost de implantes inyectables de PLGA (3% de fármaco)
Liberación acumulada (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
5
10
15
20
25
30
35
Días
RG752s, inyectable
RG502H, inyectable
R202H, inyectable

FIGURA 2

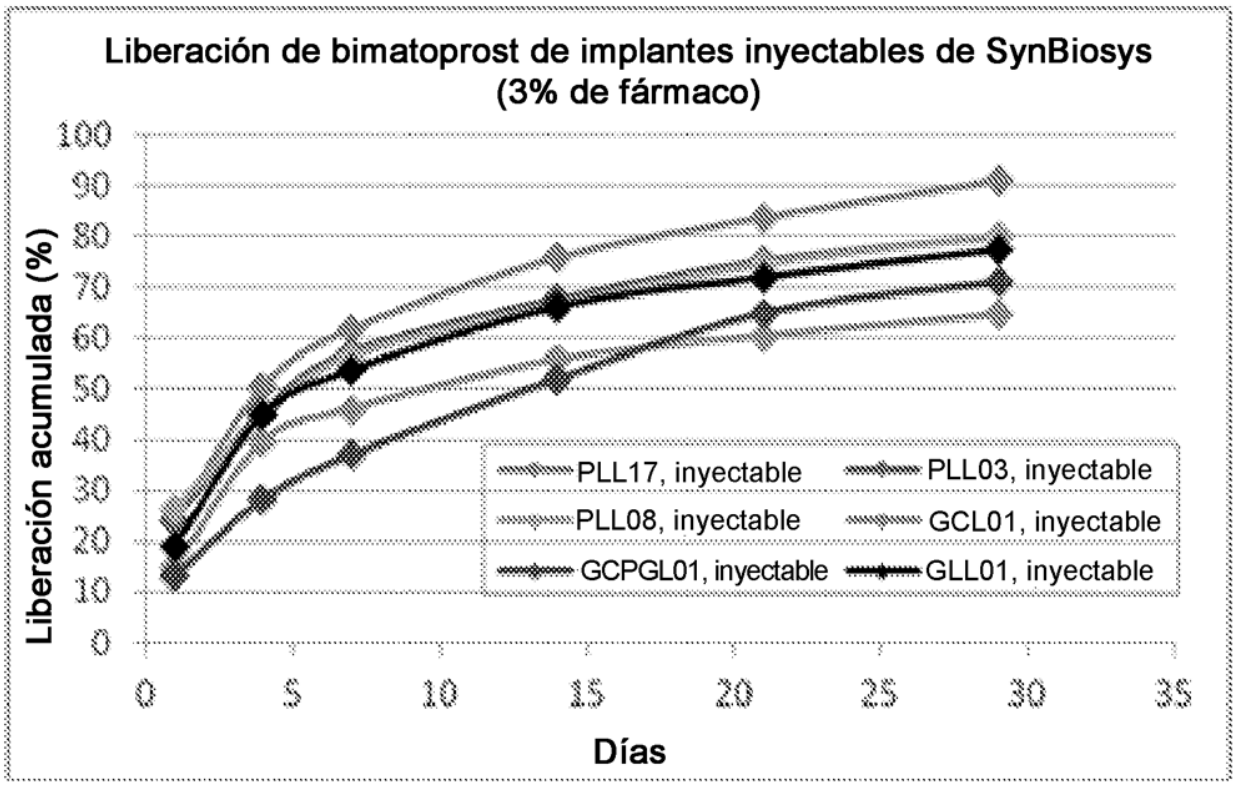

Liberación de bimatoprost de implantes inyectables de SynBiosys
(3% de fármaco)
Liberación acumulada (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
5
10
15
20
25
30
35
Días
PLL17, inyectable
PLL03, inyectable
PLL08, inyectable
GCL01, inyectable
GCPGL01, inyectable
GLL01, inyectable

FIGURA 3A

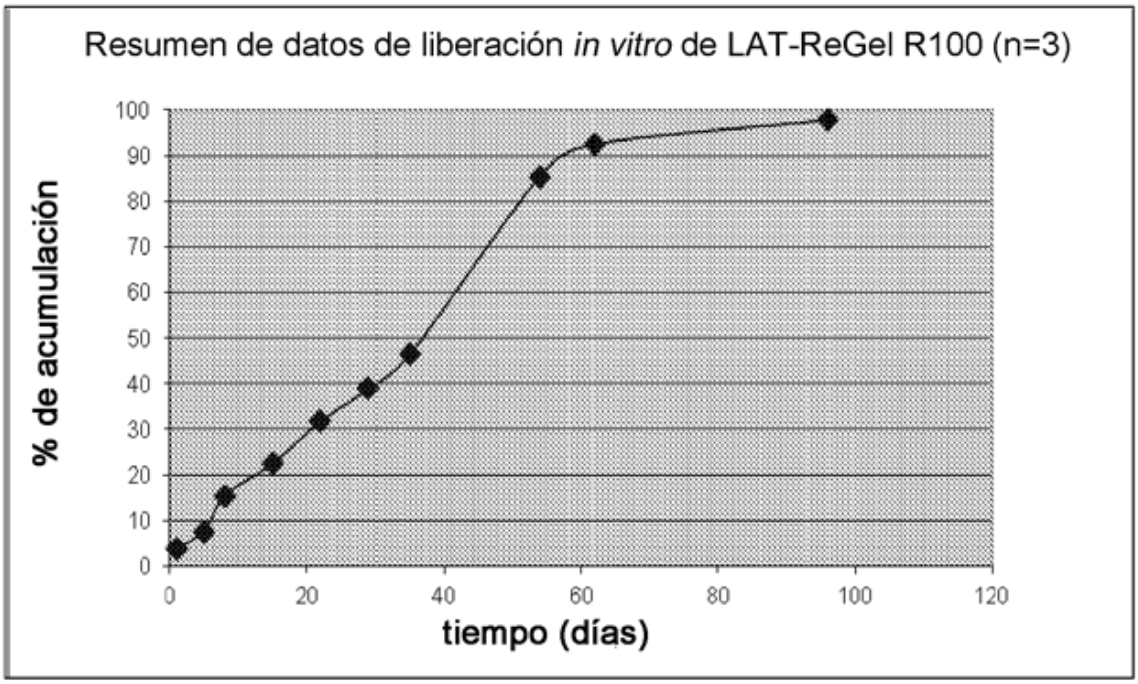


FIGURA 3B

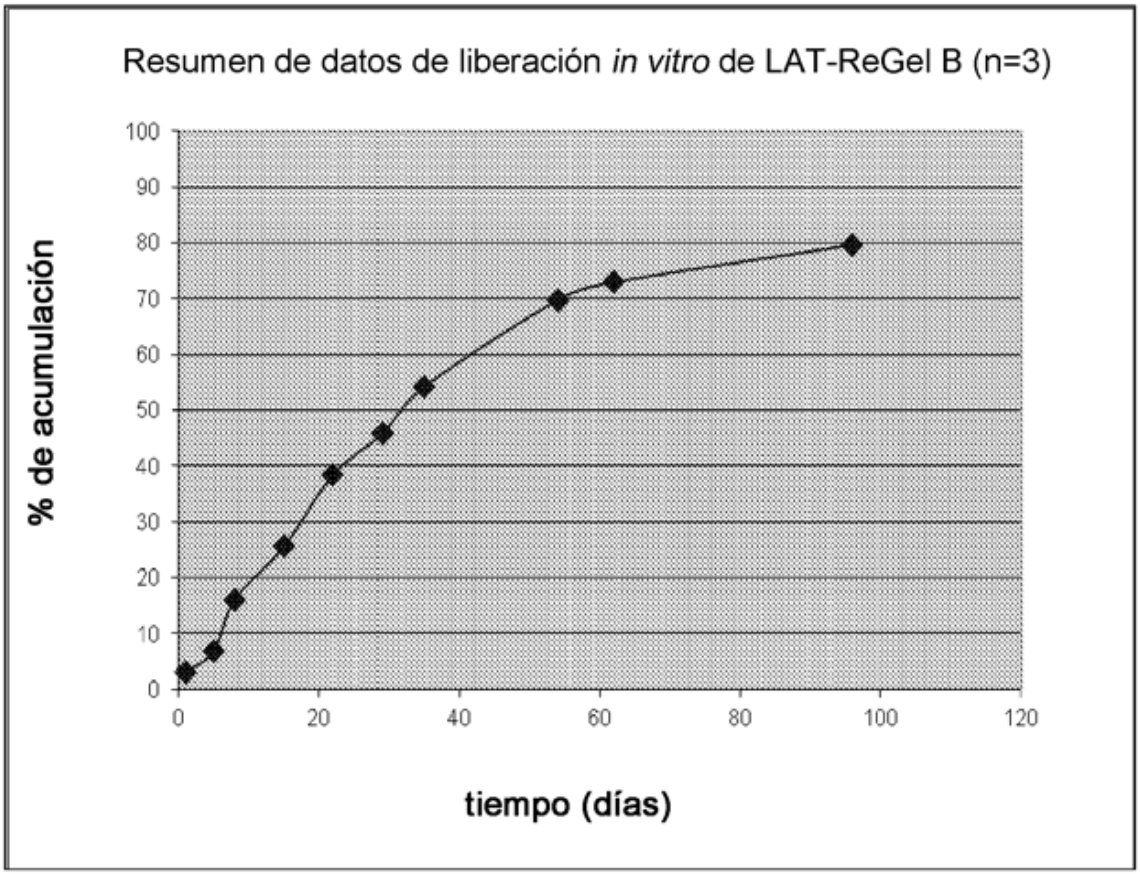


Figura 4C

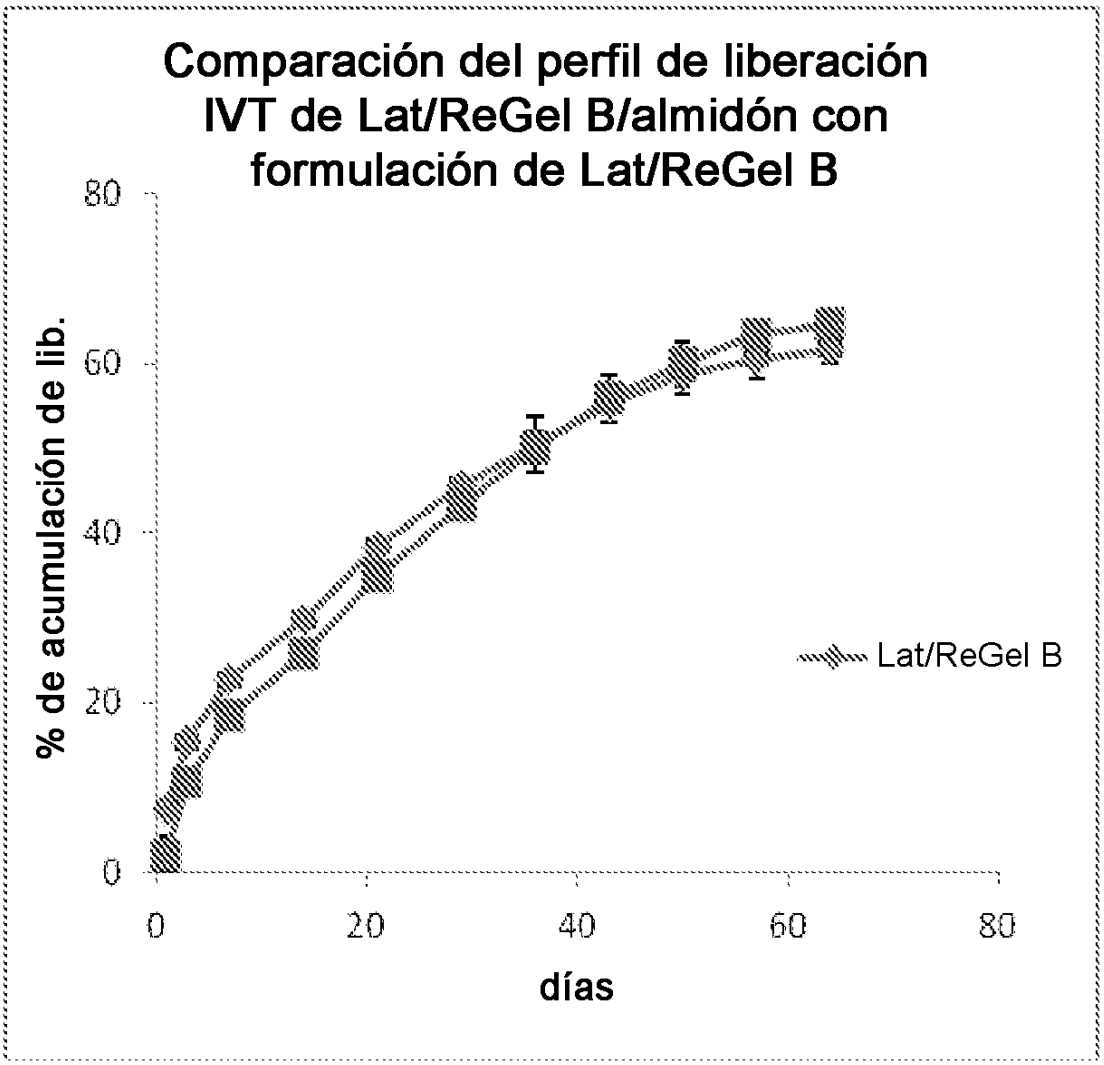

Comparación del perfil de liberación IVT de Lat/ReGel B/almidón con formulación de Lat/ReGel B
% de acumulación de lib.
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
días
Lat/ReGel B

Figura 4C

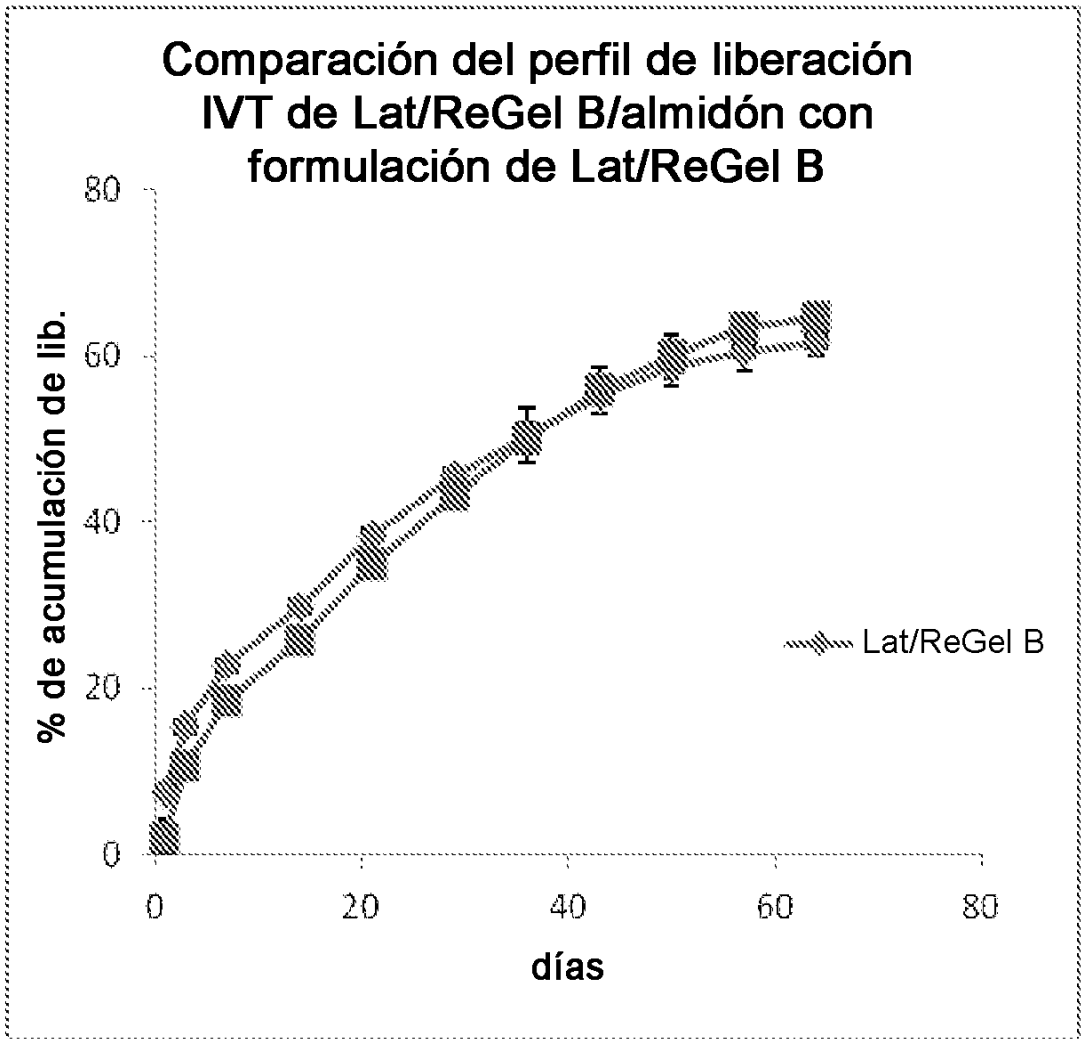

Comparación del perfil de liberación IVT de Lat/ReGel B/almidón con formulación de Lat/ReGel B
% de acumulación de lib.
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
días
Lat/ReGel B

Figura 5

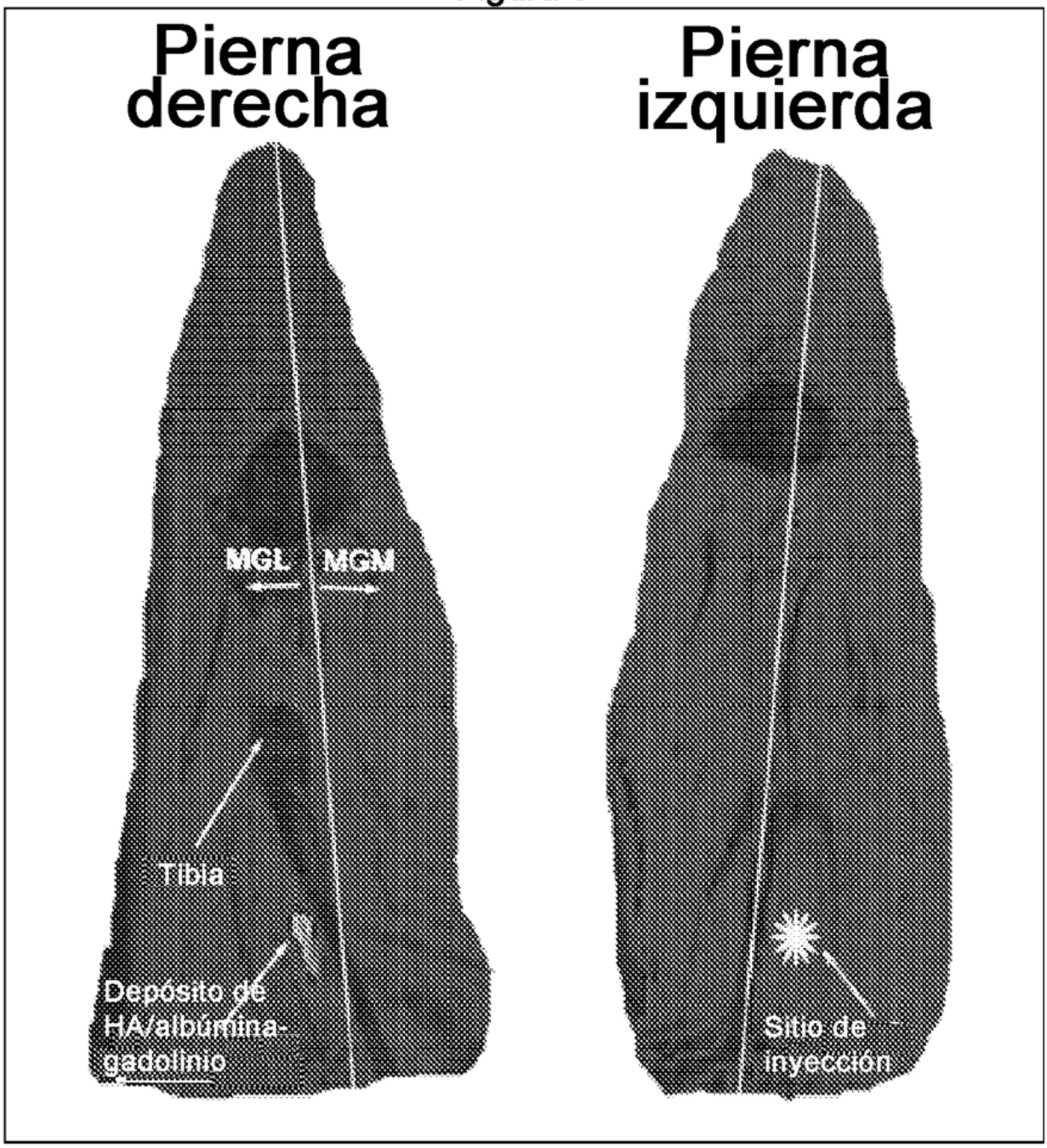

Pierna derecha
Pierna izquierda
MGL
MGN
Tibia
Depósito de HA/albúmina-gadolinio
Sitio de inyección

Figura 6A

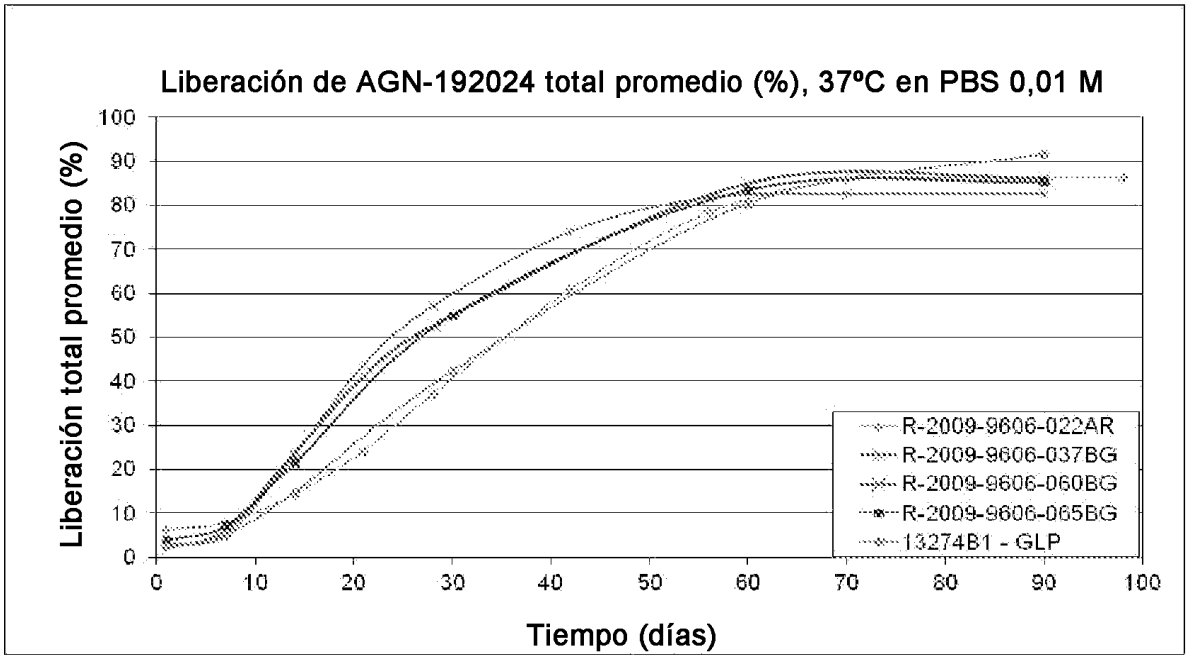


Figura 6B

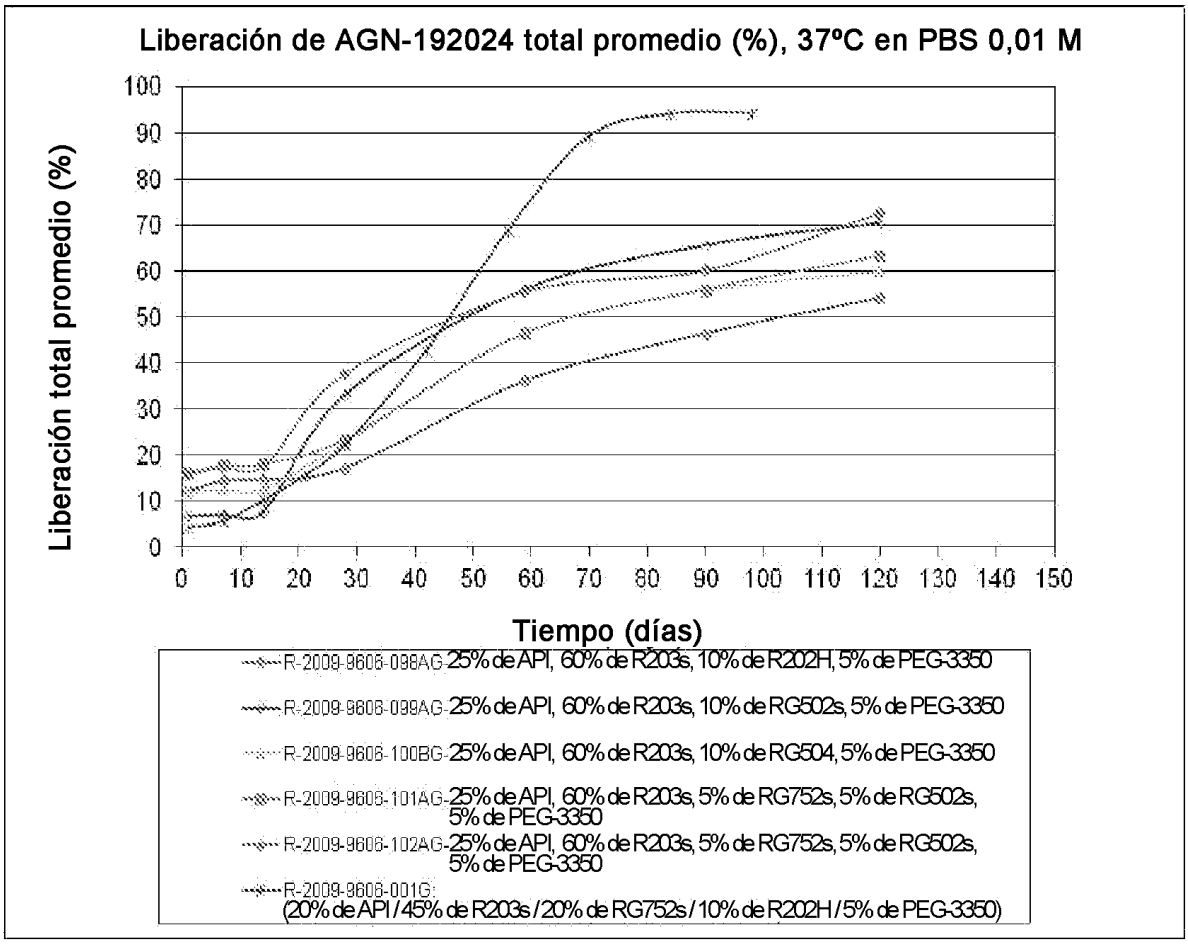


Figura 6C

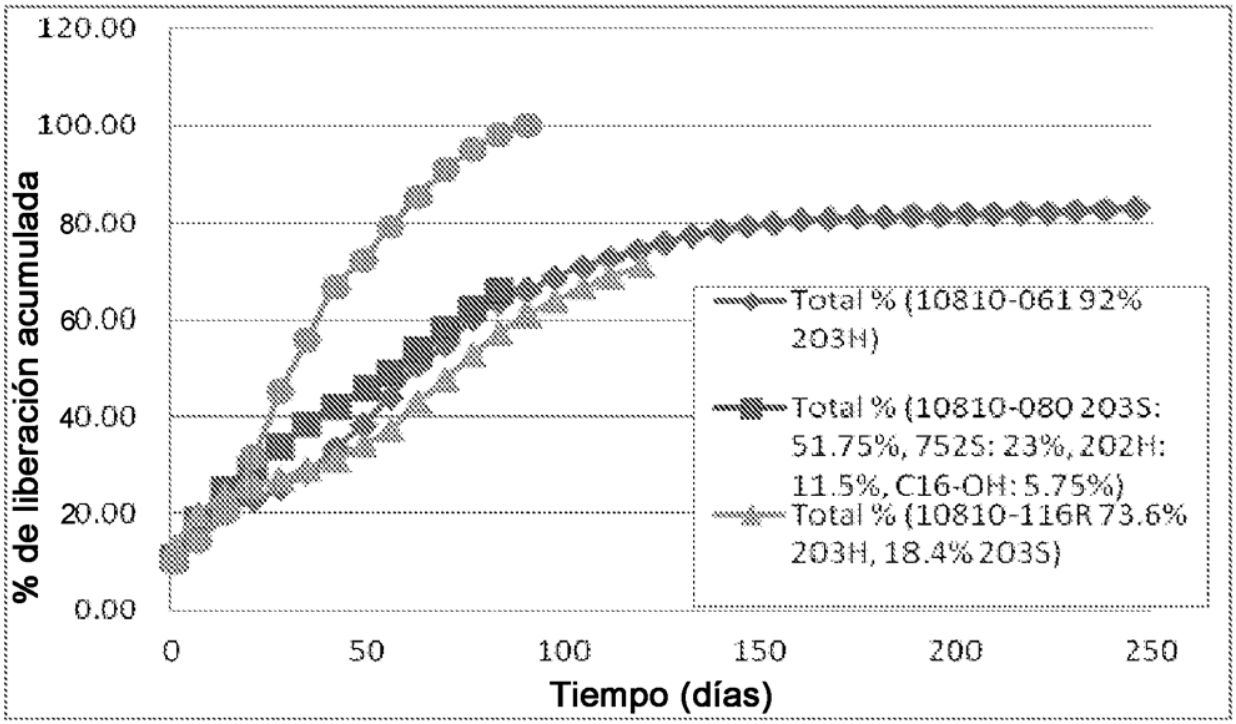

120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
% de liberación acumulada
0
50
100
150
200
250
Tiempo (días)
Total % (10810-061 92% 203H)
Total % (10810-080 203S: 51.75%, 752S: 23%, 202H: 11.5%, C16-OH: 5.75%)
Total % (10810-116R 73.6% 203H, 18.4% 203S)

Fig. 7A

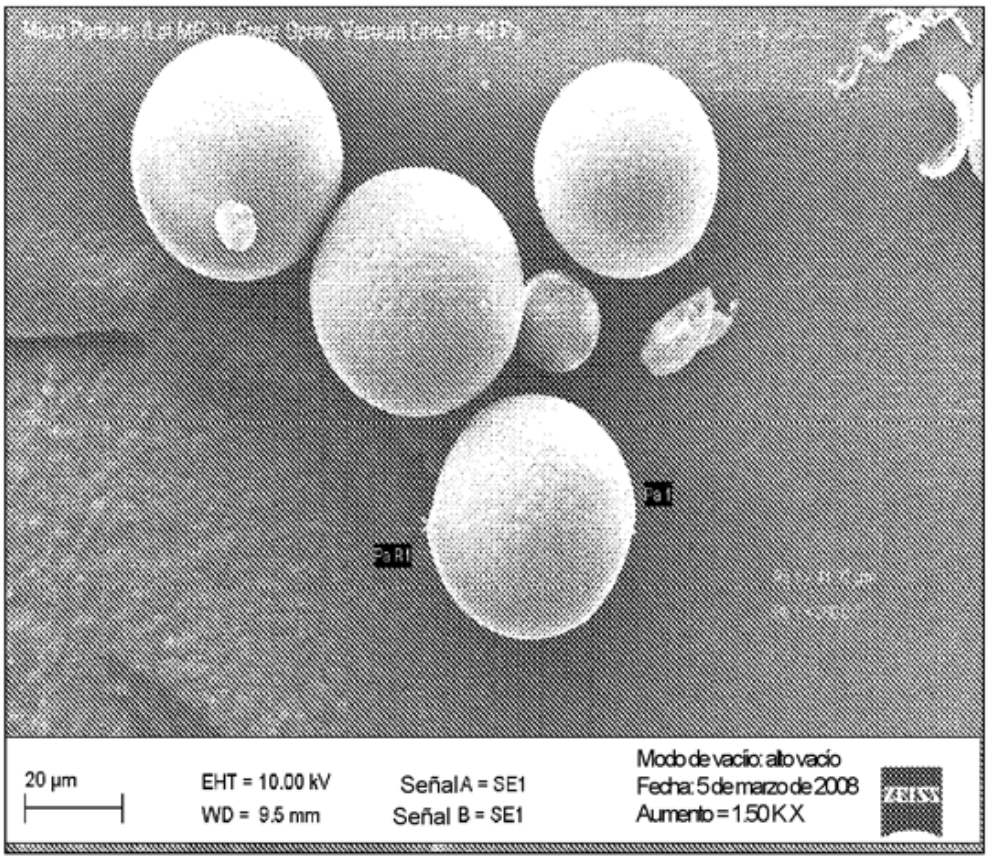

20 µm
EHT = 10.00 kV
WD = 9.5 mm
Señal A = SE1
Señal B = SE1
Modo de vacío: alto vacío
Fecha: 5 de marzo de 2008
Aumento = 1.50 K X

Fig 7B

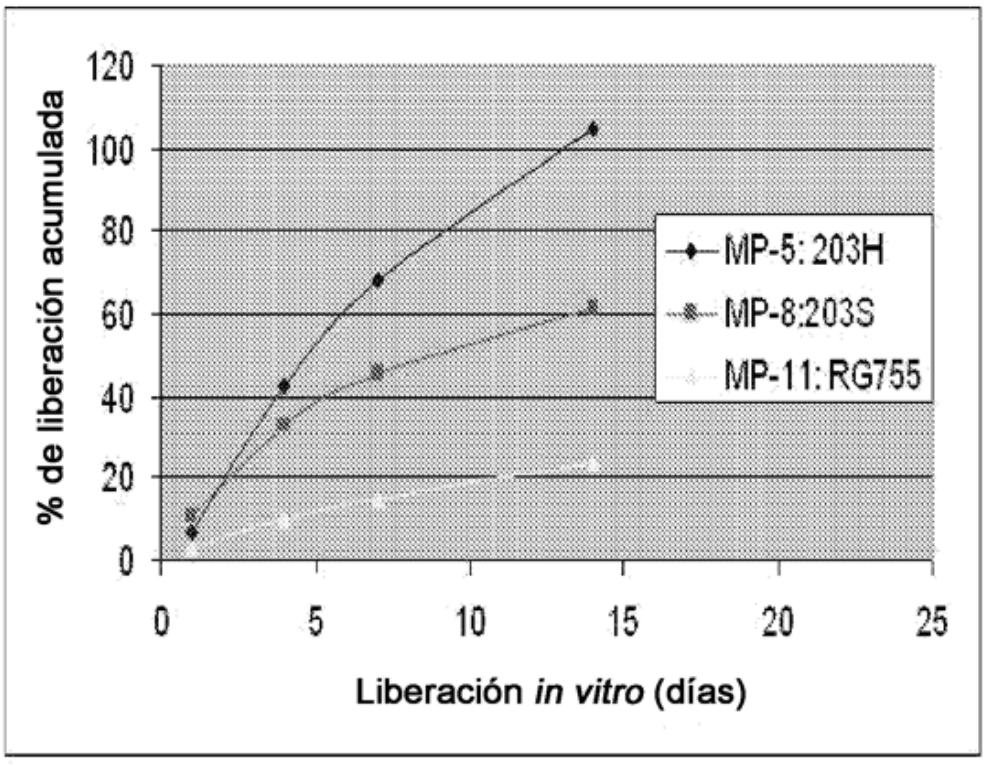

% de liberación acumulada
120
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
20
25
Liberación *in vitro* (días)
MP-5: 203H
MP-8:203S
MP-11: RG755

Fig.8A

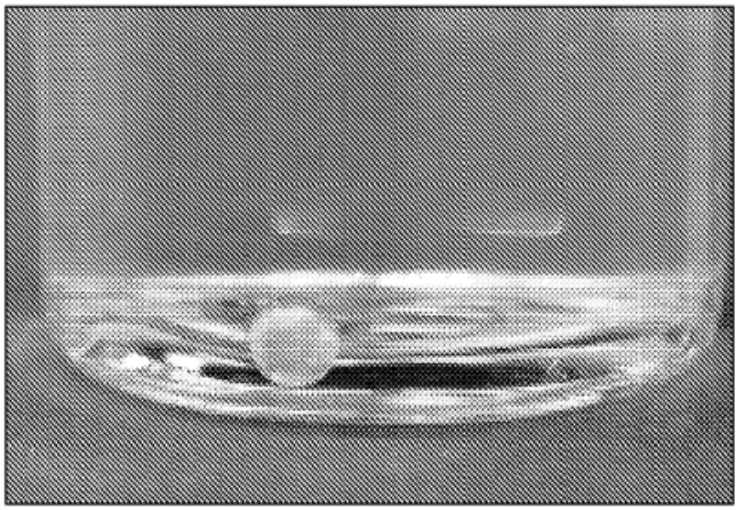


Fig. 8B

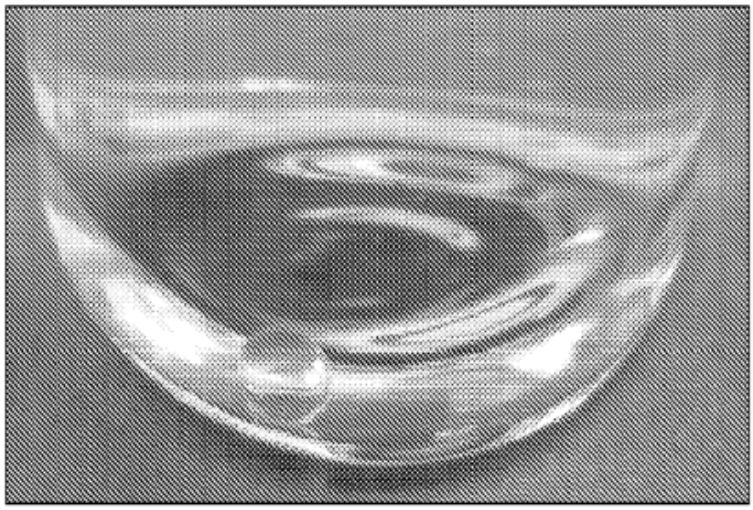
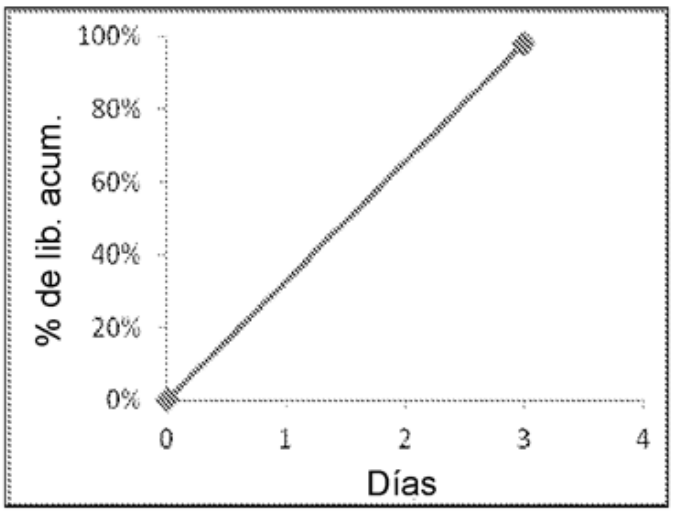



Fig. 8 C