



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 419**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 38/31 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05818366 .6**

96 Fecha de presentación : **09.12.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1843746**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.10.2007**

54 Título: **Formulaciones de análogos de somatostatina.**

30 Prioridad: **14.01.2005 GB 0500807**
18.04.2005 GB 0507811
06.06.2005 PCT/GB2005/002217
15.09.2005 GB 0518878

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.08.2011

73 Titular/es: **CAMURUS AB.**
Ideon, Gamma 1, Solvegatan 41
223 70 Lund, SE

72 Inventor/es: **Joabsson, Fredrik;**
Johnsson, Markus;
Norlin, Andreas y
Tiberg, Fredrik

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 363 419 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 análogos de somatostatina

La presente invención se refiere a precursores de formulaciones (pre-formulaciones) para la generación *in situ* de composiciones para la liberación controlada de análogos de somatostatina. En particular, la invención se refiere a pre-formulaciones de componentes anfífilos y al menos un análogo de somatostatina para una aplicación parenteral, que experimentan una transición de fases tras una exposición a fluidos acuosos, como fluidos corporales, formando así una matriz de liberación controlada.

Muchos agentes bioactivos que incluyen componentes farmacéuticos, nutrientes, vitaminas, etc. tienen una "ventana funcional". Es decir, hay un intervalo de concentraciones sobre el cual estos agentes se puede observar que proporcionan algún efecto biológico. Cuando la concentración en la parte apropiada del cuerpo (por ejemplo, localmente o según se demuestra mediante la concentración en suero) cae por debajo de un cierto nivel, no puede ser atribuido ningún efecto beneficioso al agente. Análogamente, generalmente hay un nivel superior de concentración por encima del cual no se deriva ningún beneficio adicional al aumentar la concentración. En algunos casos, el aumento de la concentración por encima de un nivel particular da lugar a efectos no deseables o incluso peligrosos.

Algunos agentes bioactivos tienen una semi-vida biológica prolongada y/o una amplia ventana funcional y, por tanto, pueden ser ocasionalmente administrados, manteniendo una concentración biológica funcional por encima de un período de tiempo sustancial (por ejemplo, 6 horas a varios días). En otros casos, la velocidad de desaparición es elevada y/o la ventana funcional es estrecha y, por tanto, para mantener una concentración biológica dentro de esta ventana, son necesarias dosis regulares (o incluso continuos) de una pequeña cantidad. Esto puede ser particularmente difícil cuando no son deseables vías no orales de administración (por ejemplo, administración parenteral), ya que la auto-administración puede ser difícil y, por tanto, provocar una inconveniencia y/o escaso cumplimiento. En estos casos, sería ventajoso que una administración única proporcionara agente activo a un nivel terapéutico a lo largo del período completo durante el cual es necesaria la actividad.

El documento WO 2005/046642 se refiere al suministro de péptidos y proteínas en composiciones farmacéuticas y nutricionales en sistemas de suministro basados en lípidos y el documento WO 2005/070394 se refiere al suministro de agentes activos en composiciones y formulaciones anfífilas. El documento WO 97/13528 se refiere a composiciones farmacéuticas para la administración de una sustancia activa a la piel o a través de la misma o de la superficie mucosal, mientras que el documento WO 98/47487 se refiere al suministro de fármacos bioadhesivos basados en cristales líquidos. El documento US 6464987 describe una composición farmacéutica fluida que permite la liberación controlada de al menos una sustancia activa. El documento US 5807573 se refiere a composiciones que contienen un diacil-glicerol, un fosfolípido y, opcionalmente, un líquido polar que forma una fase cristalina líquida en la que es disuelto o dispersado un material biológicamente activo. Los documentos US 5531925 y WO 93/06921 se refieren a partículas que comprenden fases cristalinas líquidas no laminares con aplicaciones como sistemas de suministro de fármacos.

La somatostatina una hormona de péptido cíclico de 14 residuos que tiene la secuencia Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys, en la que los dos residuos de cisteína están conectados por un puente de disulfuro para generar un giro β tipo II en la secuencia de unión clave del Phe-Trp-Lys-Thr. La somatostatina es una hormona de péptidos natural también conocida como factor inhibidor de la liberación de hormona del crecimiento, y tiene una función como un antagonista de insulina, glucógeno y otras ciertas hormonas en la liberación de somatotrofina (hormona del crecimiento humano). La semi-vida biológica de la somatostatina natural es muy corta (1-3 minutos) y por tanto, por sí misma, no es un componente terapéutico viable, pero está resultando disponible un número creciente de análogos de somatostatina con actividades superiores y/o tiempos de desaparición más prolongados *in vivo*.

Los análogos de somatostatina, como octreótido, lanreótido, vapreótido y péptidos relacionados, se usan o están indicados en el tratamiento de una diversidad de estados en los que son normalmente administrados durante un período prolongado.

El octreótido, por ejemplo, es el octa-péptido sintético con la secuencia D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol (puente de disulfuro 2-7) y normalmente es administrado como la sal de acetato. Diversos estudios clínicos caracterizan también el pamoato de octreótido. Este derivado retiene el giro β clave Phe-(D)Trp-Lys-Thr pero, en contraste con la hormona natural, tiene una semi-vida termina de aproximadamente 1,7 horas. El octreótido es usado en el tratamiento de estados que incluyen tumores carcinoides y acromegalia, y después de una dosis inicial es proporcionado normalmente durante un período sostenido de semanas o, más comúnmente, muchos meses o años. Además, los análogos de somatostatina están indicados en el tratamiento de muchos cánceres, ya que se ha encontrado que una amplia diversidad de tumores expresan receptores de somatostatina. Son de particular interés los que expresan el receptor "sst(2)" y/o "sst(5)".

La formulación "simple" más común de octreótido es "Santostatín" (marca registrada) de la empresa Novartis. Esta es una solución para inyección subcutánea (s.c.) y una dosis de 100 μ g alcanza una concentración pico de 5,2 ng/ml en 0,4 horas después de la inyección. La duración de la acción puede ser de hasta 12 horas, pero la dosificación s.c.

generalmente se lleva a cabo cada 8 horas. Evidentemente, una inyección s.c. 3 veces al día durante períodos de meses o años no es un régimen de dosificación ideal.

Con el fin de evitar la necesidad de múltiples inyecciones diarias de octreótido, está disponible otra formulación, "Santostatin LAR" (marca registrada). Esta es una formulación de octreótido en microesferas de poli(ácido láctico-co-glicólico) que, después de una nueva suspensión, puede ser administrada mediante inyección intra-muscular (i.m.).

Los tumores carcinoides son tumores intestinales que surgen a partir de células especializadas con funciones de paracrina (células APUD). El tumor primario está comúnmente en el apéndice, en el que es clínicamente benigno. Los tumores carcinoides intestinales secundarios y metastáticos secretan cantidades excesivas de sustancias vasoactivas, que incluyen serotonina, bradiquinina, histamina, prostaglandinas y hormonas polipéptidas. El resultado clínico es el síndrome carcinoide (un síndrome de enrojecimiento cutáneo episódico, cianosis, espasmos abdominales y diarrea en un paciente con una enfermedad cardíaca valvular y, de forma menos común, asma y atrofia). Estos tumores pueden crecer en cualquier lugar en el tracto gastrointestinal (y en los pulmones) con aproximadamente un 90% en el apéndice. El resto se produce en el íleon, estómago, colon y recto. Actualmente, el tratamiento del síndrome carcinoide comienza con una inyección de bolo i.v. seguida de infusión i.v. Cuando se ha establecido un efecto suficiente sobre los síntomas, se comienza el tratamiento con una formulación de depósito de octreótido formulada en microesferas de poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA). Sin embargo, durante las dos primeras semanas o más después de la inyección del depósito, se recomiendan inyecciones s.c. diarias con octreótido para compensar la liberación lenta desde las esferas de PLGA.

La acromegalia es un trastorno hormonal crónico e insidioso raro que se produce cuando la glándula pituitaria produce hormona del crecimiento (GH) en exceso. Lo más comúnmente afecta a adultos de edad media y puede conducir a una muerte prematura.

La diabetes mellitus, hipertensión y riesgo aumento de enfermedad cardiovascular son las consecuencias sanitarias más graves de la acromegalia. Además, los pacientes con acromegalia tienen un riesgo aumentado de desarrollar pólipos de colon, que pueden resultar cancerosos. La prevalencia de la acromegalia es de aproximadamente 60 casos por millón de población, y la incidencia es de 3,3 casos nuevos por millón por año. El término acromegalia procede de las palabras griegas para "extremidades" (acro) y "grande" (megalia), porque uno de los síntomas más comunes de este estado es un crecimiento anormal de las manos y los pies.

La acromegalia está causada por una sobreproducción prolongada de la hormona del crecimiento (GH) y una producción excesiva de factor I del crecimiento de tipo insulina (IGF-I). En un 98 por ciento de los casos, la sobreproducción de GH está provocada por un adenoma pituitario. La tasa de producción de GH y la agresividad del tumor varían de un paciente a otro. Generalmente, los tumores más agresivos se observan en pacientes más jóvenes.

La acromegalia es una enfermedad grave a menudo diagnosticada de forma tardía. Las tasas de morbilidad y mortalidad son elevadas, en particular, debido a los trastornos y enfermedades malignas cardiovasculares, cerebrovasculares y respiratorios asociados.

El tratamiento de acromegalia es iniciado mediante un período de inyecciones s.c. tres veces al día (dosis diaria óptima = 300 µg de octreótido). Después de la última dosis s.c. y de observar que se proporciona un efecto adecuado, se comienza seguidamente un tratamiento con una formulación de depósito de octreótido formulado en poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA). Se hacen ajustes de dosis después de la medición de biomarcadores (HG y IGF-1), normalmente después de aproximadamente 3 meses.

La formulación de liberación lenta de octreótido existente se basa en un tipo bien establecido de polímero degradante de formulación de depósito. Normalmente, estas formulaciones están basadas en un polímero biodegradable como poli(ácido láctico) (PLA) y/o poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) y pueden estar en la forma de una solución en un disolvente orgánico, un pre-polímero mezclado con un iniciador, partículas de polímero encapsuladas o (como en el caso del octreótido), microesferas polímeras.

El polímero o partículas de polímero atrapan el agente activo y son gradualmente degradadas, liberando el agente mediante difusión lenta y/o a medida que es absorbida la matriz. Ejemplos de estos sistemas incluyen los descritos en los documentos US 4938763, US5480656 y US6113943 y pueden dar lugar al suministro de agentes activos durante un período de hasta varios meses. Sin embargo, estos sistemas tienen un cierto número de limitaciones que incluyen la complejidad de fabricación y dificultad de esterilización (especialmente las microesferas). La irritación local provocada por el ácido láctico y/o glicólico que es liberado en el sitio de la inyección es también un inconveniente apreciable. Hay también a menudo un procedimiento bastante complejo para preparar la dosis de inyección a partir del precursor de polvos.

Un inconveniente altamente significativo del sistema de depósito de octreótido en PLGA conocido es la complejidad de preparación para la persona encargada. El depósito es proporcionado en forma de un precursor de polvo de las microesferas que contienen octreótido, más un diluyente en el que estas deben ser uniformemente puestas en suspensión. La preparación satisfactoria del sistema de depósito para la administración requiere un método en múltiples etapas que debe ser seguido de forma precisa con el fin de asegurar que el precursor de polvo esté

completamente saturado y en una suspensión uniforme antes de la inyección. El sistema de depósito debe ser seguidamente administrado de forma inmediata mediante un método que incluye el basculamiento de la jeringuilla para mantener una dispersión uniforme hasta el punto de la inyección intramuscular profunda en el glúteo.

Una limitación adicional de los sistemas de depósito de octreótido en PLGA es que la dosificación no puede ser fácilmente adaptada para adecuarla a pacientes particulares. Se ha propuesto recientemente que la dosificación de análogos de somatostatina debe ser relativa al peso corporal del sujeto, ya que las concentraciones en plasma han mostrado una considerable variabilidad con el peso del sujeto. Sin embargo, un sistema de depósito que comprenda un polvo seco previamente pesado que se ponen en suspensión inestablemente en un vehículo para inyección no permite ningún control de este tipo, a menos que se proporcione una gama considerable de dosis previamente medidas. La suspensión no puede ser parcialmente administrada porque las partículas no están uniformemente en suspensión. Por tanto, sería una ventaja considerable tener un precursor de depósito homogéneo que permita que la administración de una dosis se decida sobre una base específica del sujeto en el momento de administración.

Desde un punto de vista del suministro de fármacos, las composiciones de depósito de polímeros tienen generalmente la desventaja de aceptar solamente contenidos relativamente bajos de fármacos y que tienen un perfil de liberación de "aumento brusco/detención". La naturaleza de la matriz polímera, especialmente cuando es aplicada como una solución o pre-polímero, provoca un aumento brusco inicial de liberación de fármaco cuando la composición es administrada por primera vez. Esto está seguido de un período de liberación lenta, mientras comienza la degradación de la matriz, seguido finalmente de un aumento de la velocidad de liberación hasta el perfil sostenido deseado. Este perfil de liberación de aumento brusco/detención puede provocar la concentración *in vivo* de agente activo hasta un aumento brusco por encima de la ventana funcional inmediatamente después de la administración, seguidamente una nueva caída hasta la parte inferior de la ventana funcional durante el período de detención antes de alcanzar una concentración funcional sostenida. Evidentemente, desde un punto de vista funcional y toxicológico, este perfil de aumento brusco/detención no es deseable y podría ser peligroso. También puede limitar la concentración de equilibrio que puede ser proporcionada, debido al peligro de efectos adversos en el punto "pico".

En el caso del octreótido, la ventana funcional varía en el intervalo de aproximadamente 0,8 a 20+ ng/ml. Un estudio clínico reciente indica que los valores más elevados son eficaces en pacientes con tumores carcinoides del intestino medio y el tratamiento de dosis elevada puede ser una adición importante a los recursos terapéuticos actuales para pacientes con tumores carcinoides del intestino medio progresivos y avanzados: *Welin et al.* (European Journal of Endocrinology 151 (2004) 107-112). Incluso así, como se indicó anteriormente, el uso de microesferas de PLGA provoca una detención de varias semanas durante las cuales deben ser proporcionadas inyecciones de "recuperación". Evidentemente, sería una ventaja proporcionar un sistema de depósito que consiga un nivel de "plataforma" más rápidamente. La liberación de octreótido en conejos a partir de un producto de microesferas de PLGA fue estudiada por Comets et al. (J. Controlled Released 59 (1999) 197-05), por ejemplo, y esto indicó que la liberación de "tercera fase" de más de 85% del agente activo comenzó más de 15 días después de la administración.

La baja capacidad de carga de contenido de los productos de depósito polímeros, así como la naturaleza de las micropartículas, provoca problemas adicionales de administración. En particular, debe ser inyectado un volumen relativamente elevado, de aproximadamente 5 ml, con el fin de portar la suspensión de micropartículas, y la suspensión puede bloquear fácilmente las agujas de la jeringuilla (de ahí la necesidad de una adherencia para los protocolos estrictos de administración), requiriendo así que se usa una aguja relativamente ancha (por ejemplo, calibre 19). Estos dos factores, así como la necesidad de una inyección i.m. profunda, dan lugar a una incomodidad considerable para el paciente durante la administración. Sería una ventaja considerable que el sistema de depósito pudiera estar provisto con volúmenes inferiores de administración, que sean administrables a través de una aguja de calibre más estrecha y/o que no requiera esta inyección profunda.

La fabricación de microgránulos de PLGA es adicionalmente una dificultad considerable con los sistemas de depósito de análogos de somatostatina existentes. En particular, como los gránulos son partículas, no pueden ser filtrados en condiciones estériles y, además, como el copolímero de PLGA funde a aproximadamente 40°C, no pueden ser tratados con calor para la esterilidad. Como consecuencia, un procedimiento de fabricación del complejo debe ser realizado todo bajo condiciones de elevada esterilidad.

Los presentes inventores han establecido ahora que proporcionando una formulación previa que comprende ciertos componentes anfífilos, al menos un análogo de somatostatina y un disolvente biológicamente tolerable en una fase de baja viscosidad, como una solución molecular, una pre-formulación puede ser generada abordando muchas de las deficiencias de las formulaciones de depósito de análogos de somatostatina previas. En particular, la pre-formulación es fácil de fabricar, puede ser filtrada en condiciones estériles, tiene una baja viscosidad (permitiendo una administración fácil y menos dolorosa, normalmente por medio de una aguja estrecha), permite que se incorpore un nivel elevado de agente bioactivo (permitiendo así que se use una cantidad más pequeña de composición), requiere una inyección más superficial y/o forma una composición de depósito no laminar deseada *in vivo* que tiene un perfil de liberación de "aumento brusco" o de "no detención" controlable. La pre-formulación muestra una excelente estabilidad en almacenamiento e *in vivo* crucial para productos de actuación prolongada. Las composiciones se forman también a partir de materiales que son no tóxicos, biotolerables y biodegradables.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona por tanto una pre-formulación que comprende una mezcla

de baja viscosidad de:

- a) al menos un diacil-glicerol;
- b) al menos una fosfatidil-colina;
- c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;

5 d) 0,1-10% p de al menos un análogo de somatostatina
en que la relación de a:b está en el intervalo de 40:60 a 70:30;

en que la pre-formulación forma, o es capaz de formar, al menos una estructura de fase cristalina líquida tras entrar en contacto con un fluido acuoso.

10 Generalmente, el fluido acuoso será un fluido corporal, particularmente un fluido extra-vascular, un fluido extracelular/fluido intersticial o plasma y la pre-formulación formará una estructura de fase cristalina líquida cuando entre en contacto con este fluido (por ejemplo, *in vivo*). La pre-formulación de la invención generalmente no contendrá ninguna cantidad significativa de agua antes de la administración.

15 En un segundo aspecto de la invención, se proporciona también un método de suministro de un análogo de somatostatina al cuerpo de un ser humano o un animal no humano (preferentemente mamífero), comprendiendo este método administrar por vía parenteral (por ejemplo, i.m. o preferentemente s.c.) una pre-formulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

- a) al menos un diacil-glicerol;
- b) al menos una fosfatidil-colina;
- c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;

20 d) 0,1-10% p de al menos un análogo de somatostatina;
en que la relación de a:b está en el intervalo de 40:60 a 70:30;

de manera que se forme al menos una estructura de fase cristalina líquida tras entrar en contacto con un fluido acuoso *in vivo* a continuación de la administración. Preferentemente, la pre-formulación administrada en este método es una pre-formulación de la invención, como se describe en la presente memoria descriptiva.

25 En un tercer aspecto de la invención, se proporciona también un método para el suministro local de un análogo de somatostatina al cuerpo de un ser humano o un animal no humano (preferentemente mamífero), comprendiendo este método la administración proximal a la zona de enfermedad (por ejemplo, un suministro intravitreal para el tratamiento de una retinopatía diabética en el que los no son deseados efectos sistémicos) de una pre-formulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

- 30 a) al menos un diacil-glicerol;
- b) al menos una fosfatidil-colina;
- c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;
- d) 0,1-10% p de al menos un análogo de somatostatina

en que la relación de a:b está en el intervalo de 40:60 a 70:30;

35 de manera que se forme al menos una estructura de fase cristalina líquida tras entrar en contacto con un fluido acuoso *in vivo* a continuación de la administración. Preferentemente, la pre-formulación administrada en este método es una pre-formulación de la invención como se describe en la presente memoria descriptiva.

40 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona también un método para la preparación de una composición de depósito cristalina líquida que comprende exponer una pre-formulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

- a) al menos un diacil-glicerol;
- b) al menos una fosfatidil-colina;
- c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;
- d) 0,1-10% p de al menos un análogo de somatostatina;

45 en que la relación de a:b está en el intervalo de 40:60 a 70:30;
a al menos un fluido acuoso *in vivo*.

Preferentemente, la pre-formulación administrada es una pre-formulación de la presente invención como se describe en la presente memoria descriptiva.

5 Todavía, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona la formación de una pre-formulación adecuada para la administración de un agente bioactivo a un sujeto (preferentemente un mamífero), comprendiendo dicho procedimiento formar una mezcla de baja viscosidad de

- a) al menos un diacil-glicerol;
- b) al menos una fosfatidil-colina;
- c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;

en que la relación de a:b está en el intervalo de 40:60 a 70:30;

10 y disolver o dispersar la dispersión 0,1-10% p de al menos un análogo de somatostatina en la mezcla de baja viscosidad, o en al menos uno de los componentes a, g o c, antes de formar la mezcla de baja viscosidad. Preferentemente, la pre-formulación así formada es una formulación de la invención como se describe en la presente memoria descriptiva.

15 Todavía, incluso en un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de una mezcla de baja viscosidad de:

- a) al menos un diacil-glicerol;
- b) al menos una fosfatidil-colina;
- c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;
- d) 0,1-10% p de al menos un análogo de somatostatina;

20 en que la relación de a:b está en el intervalo de 40:60 a 70:30;

en la fabricación de una pre-formulación para ser usada en la administración sostenida de dicho análogo de somatostatina, en que dicha pre-formulación es capaz de formar al menos una estructura de fase cristalina líquida tras ser puesta en contacto con un fluido acuoso.

25 Todavía en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un mamífero humano o no humano que lo necesita con un análogo de somatostatina, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una pre-formulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

- a) al menos un diacil-glicerol;
- b) al menos una fosfatidil-colina;
- d) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;

30 d) 0,1-10% p de al menos un análogo de somatostatina;

en que la relación de a:b está en el intervalo de 40:60 a 70:30.

35 Preferentemente, el método de tratamiento es un método para el tratamiento de al menos un estado seleccionado entre acromegalia, cánceres (como carcinomas y melanomas, tumores que expresan al menos un receptor de somatostatina, tumores sst(2)-positivos, tumores sst(5)-positivos, cánceres de próstata, tumores neuroendocrinos astro-entero-pancreáticos (GEP NE) y especialmente tumores carcinoides, insulinomas, gastrinomas, tumores de péptidos intestinales vasoactivos (VIP) y glucagonomas), hormona del crecimiento (GH) elevada, factor I de crecimiento de tipo insulina (IGF-I) elevado, hemorragia varicial (especialmente esofagal), problemas gastro-intestinales inducidos por quimioterapia (como diarreas), linforrea, retinopatía diabética, enfermedad ocular tiroidal, obesidad, pancreatitis y estados relacionados.

40 Todavía, en otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de:

- a) al menos un diacil-glicerol;
- b) al menos una fosfatidil-colina;
- c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;
- d) 0,1-10% p de al menos un análogo de somatostatina;

45 en que la relación de a:b está en el intervalo de 40:60 a 70:30;

en la fabricación de un medicamento de pre-formulación de baja viscosidad para ser usado en la formación *in vivo* de un depósito para el tratamiento de acromegalia, cáncer (como carcinomas y melanomas, tumores que expresan

al menos un receptor de somatostatina, tumores sst(2)-positivos, tumores sst(5)-positivos, cánceres de próstata, tumores neuroendocrinos gastro-entero-pancreáticos (GEP NE) y especialmente tumores carcinoideos, insulinomas, gastrinomas, tumores de péptidos intestinales vasoactivos (VPI), hormona del crecimiento (GH) elevada, factor I de crecimiento (IGF-I) de tipo insulina elevado, hemorragia varicial (especialmente esofagal), problemas gastro-intestinales inducidos por quimioterapia (como diarreas), linforrea, retinopatía diabética, enfermedad ocular tiroidal, obesidad, pancreatitis y/o estados relacionados.

Las pre-formulaciones de la presente invención son altamente ventajosas en cuanto que son estables en un almacenamiento prolongado en su forma final "lista para la administración". Como consecuencia, pueden ser fácilmente suministradas para una administración por profesionales sanitarios o por pacientes o sus cuidadores, que no necesitan ser profesionales sanitarios completamente adiestrados y pueden no tener la experiencia o habilidades para producir preparaciones complejas.

Todavía, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un dispositivo de administración desechable (que debe incluir también un componente de dispositivo) previamente cargado con una dosis medida de una pre-formulación de la presente invención. Este dispositivo contendrá normalmente una dosis única preparada para una administración y generalmente estará envasa en condiciones estériles de forma que la composición esté almacenada dentro del dispositivo hasta la administración. Los dispositivos adecuados incluyen cartuchos, ampollas y, particularmente, jeringuillas y cilindros de jeringuillas, con agujas integrales o con ajustes estándar (por ejemplo, luer) adaptados para aceptar una aguja desechable adecuada.

Los dispositivos previamente rellenos de la invención pueden ser también adecuadamente incluidos en un etuche de administración, estuche que forma también un aspecto adicional de la invención. En todavía otro aspecto, la invención proporciona así un estuche para la administración de al menos un análogo de somatostatina, conteniendo dicho estuche una dosis medida de una formulación de la invención y, opcionalmente, un dispositivo de administración o componente para el mismo. Preferentemente, la dosis será mantenida dentro del dispositivo o componente, que será adecuado para una administración i.m. o, preferentemente, s.c. Los estuches pueden incluir componentes de administración adicionales como agujas, taponés, etc. y contendrán de forma opcional y preferente instrucciones para la administración. Estas instrucciones se referirán normalmente a la administración mediante una vía como se describe en la presente memoria descriptiva y/o para el tratamiento de una enfermedad indicada con anterioridad en la presente memoria descriptiva.

Las formulaciones de la presente invención generan una fase cristalina líquida no laminar a continuación de la administración. El uso de estructuras de fase no laminar (como fases cristalinas líquidas) en el suministro de agentes bioactivos está relativamente bien establecido en la actualidad. Estas estructuras se forman cuando un compuesto anfifílico es expuesto a un disolvente porque el anfifilo tiene grupos tanto polares como apolares que se agrupan para formar zonas polares y apolares. Estas zonas pueden solubilizar eficazmente compuestos tanto polares como apolares. Además, muchas de las estructuras formadas por anfifilos en disolventes polares y/o apolares tienen una zona muy considerable de contorno polar/apolar en el que pueden ser adsorbidos y estabilizados otros compuestos anfifílicos. Los anfifilos pueden ser formulados también para proteger otros agentes activos, al menos hasta alguna medida, de entornos biológicos agresivos, que incluyen enzimas, y proporcionar así un control ventajoso sobre la estabilidad y liberación de otros agentes activos.

La formación de zonas no laminares en los diagramas de fases del anfifilo/agua, anfifilo/aceite y anfifilo/aceite/agua es un fenómeno bien conocido. Estas fases incluyen fases cristalinas líquidas como las fases cúbica P, cúbica D, cúbica G y hexagonal, que son fluidas al nivel molecular pero muestran un orden significativo de amplia gama y la fase L3 que comprende un retículo continuo múltiplemente interconectado de láminas bicapas que son no laminares pero carecen del orden de amplia gama de las fases cristalinas líquidas. Dependiendo de su curvatura de las láminas de anfifilos, estas fases pueden ser descritas como normales (curvatura media hacia la zona apolar) o invertida (curvatura media hacia la zona polar).

Las fases cristalinas líquidas y L3 no laminares son sistemas termodinámicamente estables. Es decir, no son simplemente un estado meta-estable que se separará y/o reformará en forma de capas, fases laminares o similares, sino que son la forma termodinámicamente estable de la mezcla de lípido/disolvente.

Es importante que las pre-formulaciones de la invención no sean cristalinas líquidas antes de la administración porque la fase cristalina líquida en su volumen generalmente es altamente viscosa. Las pre-formulaciones, por tanto, son formulaciones cristalinas no líquidas de baja viscosidad, que experimentan un cambio de fases tras la administración para formar una masa cristalina líquida. Ejemplos particularmente preferidos de mezclas de baja viscosidad son soluciones moleculares y/o fases isotrópicas como las fases L2 y/o L3. Como se describe con anterioridad, la Fase Le es una no laminar de láminas interconectadas que tiene alguna estructura de fases pero carece del orden de amplia gama de una fase cristalina líquida. Al contrario que las fases cristalinas líquidas, que generalmente son altamente viscosas, las fases L3 son de una viscosidad inferior. Obviamente, son adecuadas también mezclas de fase L3 y solución molecular y/o partículas de fase Le puestas en suspensión en una solución molecular en volumen de uno o más componentes. La fase L2 es la denominada fase "micelar invertida" o microemulsión. Las mezclas de baja viscosidad más preferidas son soluciones moleculares, fases L3 y sus mezclas. Las fases L2 son menos preferidas, excepto en el caso de fases L2 hinchadas, como se describe con posterioridad.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión “mezcla de baja viscosidad” es usada para indicar una mezcla que puede ser fácilmente administrada a un sujeto y, en particular, fácilmente administrada por medio de una disposición estándar de jeringuilla y aguja. Esta puede estar indicada, por ejemplo, por la capacidad para ser suministrada a partir de una jeringuilla desechable de 1 ml a través de una aguja de pequeño calibre. Preferentemente, las mezclas de baja viscosidad pueden ser suministradas a través de una aguja de calibre 19 awg, preferentemente una aguja más pequeña que el calibre 19, más preferentemente 23 awg (o lo más preferentemente incluso calibre 27) mediante presión manual. En una realización particularmente preferida, la mezcla de baja viscosidad debe ser una mezcla capaz de pasar a través de una membrana de filtración esterilizada estándar como un filtro de jeringuilla de 0,22 μm . Un intervalo típico de viscosidades adecuadas sería, por ejemplo, 0,1 a 5000 mPas, preferentemente 1 a 1000 mPas a 20°C.

Se ha observado que mediante la adición de pequeñas cantidades de disolvente de baja viscosidad, como se indica en la presente memoria descriptiva, se puede proporcionar un cambio muy significativo en la viscosidad. Como se indica en la Figura 1, por ejemplo, la adición de solamente un 5% de disolvente a una mezcla de lípidos puede reducir la viscosidad 100 veces y la adición de un 10% puede reducir la viscosidad hasta 10.000 veces. Con el fin de conseguir este efecto sinérgico no lineal de rebajar la viscosidad, es importante que se emplee un disolvente de viscosidad apropiadamente baja y polaridad adecuada. Estos disolventes incluyen los descritos con posterioridad en la presente memoria descriptiva.

La presente invención proporciona una pre-formulación que comprende componentes a, b, c y al menos un análogo de somatostatina, como se indica en la presente memoria descriptiva. Las cantidades de estos componentes estarán normalmente en el intervalo de 40-70% de a), 30-60% de b) y 0,1-10% de c), con el análogo de somatostatina presente a 0,1% hasta 10%. Todos los % están en peso en toda la memoria descriptiva, salvo que se indique otra cosa. Las formulaciones pueden consistir esencialmente tan solo en estos componentes y, en un aspecto, consistir completamente en estos componentes. Preferentemente, los intervalos para el componente a) son 43-60%, particularmente 45-55 y los intervalos preferibles del componente b) son 35-55%, particularmente 40 a 50%.

Las relaciones de a:b son normalmente 40:60 a 70:30, preferentemente 45:55 a 60:40 y, más preferentemente, 48:52 a 55:45. Las relaciones de aproximadamente 50:50 son altamente eficaces.

La cantidad de componente disolvente c) en la pre-formulación tendrá un efecto considerable sobre varias características. En particular, la viscosidad y la velocidad (y duración) de la liberación se alterarán significativamente con el nivel de disolvente. La cantidad de disolvente, por tanto, será al menos suficiente para proporcionar una mezcla de baja viscosidad, pero adicionalmente será determinada con el fin de proporcionar la velocidad de liberación deseada. Esta puede ser determinada mediante métodos rutinarios considerando los ejemplos posteriores. Normalmente, un nivel de 0,1 a 10% de disolvente proporcionará propiedades adecuadas de liberación y viscosidad. Este será preferentemente de 2 a 8% y una cantidad de aproximadamente 5% es altamente eficaz.

El descubrimiento destacable de los presentes inventores es que la proporción de disolvente en la formulación puede ser usada para “afinar” el perfil de liberación del agente activo durante los primeros pocos días de liberación. En particular, aunque todas las formulaciones de la invención tienen un efecto de “aumento brusco/detención” sorprendentemente bajo (de hecho, puede no haber período de detención en absoluto) y alcanzar un nivel de liberación de plataforma en pocos días (por ejemplo, 5 días, preferentemente 3 días, más preferentemente 1 día) de inyección, si se requiere una liberación de “aumento brusco”/inicial controlada de agente activo en los 1-2 primeros días, entonces esto puede ser proporcionado aumentando la proporción de disolvente hasta la zona superior del intervalo anteriormente proporcionado. Por el contrario, en la zona media a inferior del intervalo, se proporciona una formulación que proporcione un depósito esencialmente sin aumento brusco y rápida caída hasta el nivel de liberación de plataforma.

Por tanto, en una realización, la presente invención proporciona formulaciones y depósitos que contienen aproximadamente 0,1 a 6% p de componente c) y que tienen una baja liberación del compuesto activo durante los primeros días después de la administración (“perfil sin aumento brusco”). En una realización alternativa, la presente invención proporciona formulaciones y depósitos que contienen aproximadamente 6,5 a 10% de componente c) y que tienen una liberación inicial elevada del compuesto activo durante los primeros días después de la administración (“perfil de aumento brusco”).

La liberación inicial baja (“perfil sin aumento brusco”) de agente activo se define de forma que el área bajo una concentración en plasma frente al tiempo de la curva durante las primeras 24 horas sea menor que un 15% del área bajo la curva para la curva completa (medida o extrapolada desde tiempo 0 hasta infinito o desde tiempo 0 hasta el valor del tiempo de la toma de muestras), más preferentemente menor que 10% y lo más preferentemente menor que 7%. Además, la caída hasta los niveles de concentración en plasma de plataforma después del pico inicial debe ser rápida, de forma que la plataforma se alcance en 48 horas, más preferentemente en 24 horas y lo más preferentemente en 12 horas. Inversamente, una liberación inicial elevada (“perfil de aumento brusco”) es tal que más de un 15% de agente activo es liberado en 24 horas y más preferentemente, más de 20% es liberado durante las primeras 24 horas. La caída hasta la plataforma no se producirá hasta después de 36 horas, más preferentemente después de 48 horas y lo más preferentemente después de 72 horas. Es preferible que cada uno de estos perfiles se combine con un rápido asentamiento de la concentración de agente activo hasta el nivel de “plataforma”. Por ejemplo, la concentración en plasma después de 10 días debe ser de no más de 50% mayor o

menor que la concentración media de los días 5 a 20. Preferentemente, será de no más de 30% y, más preferentemente, no más de 20%.

Como se indicó anteriormente, la cantidad de componente c en las pre-formulaciones de la invención será al menos suficiente para proporcionar una mezcla de baja viscosidad (por ejemplo, una solución molecular, véase lo que antecede) de componentes a, b y c y será fácilmente determinada para cualquier combinación particular de componentes mediante métodos estándar. El comportamiento de fases en sí puede ser analizado mediante técnicas como observación visual en combinación con microscopía de luz polarizada, resonancia magnética nuclear y microscopía electrónica de crío-transmisión (crio-TEM) para buscar soluciones, fases L2 o L3 o fases cristalinas líquidas. La viscosidad puede ser medida directamente por medios estándar. Como se describió anteriormente, una viscosidad práctica apropiada es la que pueda ser eficazmente manejada en jeringuillas y particularmente filtrada en condiciones estériles. Esto será fácilmente valorado como se indica en la presente memoria descriptiva.

El componente "a" como se indica en la presente memoria descriptiva es al menos un diacil-glicerol (DAG) y, por tanto, tiene dos grupos de "cola" no polares. Los dos grupos no polares pueden tener un número igual o diferente de átomos de carbono y pueden ser independientemente saturados o insaturados. Ejemplos de grupos no polares incluyen grupos alquilo y alqueno de C₆-C₃₂, que están presentes normalmente como los ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga. Estos son descritos a menudo mediante una referencia al número de átomos de carbono y el número de insaturaciones en la cadena carbonada. Por tanto, CX:Z indica una cadena hidrocarbonada que tiene X átomos de carbono y X insaturaciones. Ejemplos particulares incluyen los grupos caproilo (C6:0), caprilo (C8:0), caprílico (C10:0), lauroilo (C12:0), miristoilo (C14:0), palmitoilo (C16:0), fitanoilo (C16:0), palmitoleilo (C16:1), estearoilo (C18:0), oleoilo (C18:1), elaidoilo (C18:1), linoleoilo (C18:2), linolenoilo (C18:3), araquidonoilo (C20:4), behenoilo (C22:0) y lignoceroilo (C24:9). Por tanto, las cadenas no polares típicas están basadas en los ácidos grasos de lípidos de ésteres naturales, que incluyen los ácidos caproico, caprílico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, fitánico, palmitólico, esteárico, oleico, eláidico, linoleico, linoléico, linolénico, araquidónico, behénico o lignocérico, o los correspondientes alcoholes. Las cadenas no polares preferidas con los ácidos palmítico, esteárico, oleico y linoleico, particularmente el ácido oleico.

Pueden ser usadas mezclas de cualquier número de lípidos de diacilo como componente a. Preferentemente, este componente incluirá al menos una parte de dioleato de glicerol (GDO). Un ejemplo altamente preferido es DAG que comprende al menos 50%, preferentemente al menos 80% e incluso que comprende sustancialmente 100% de GDO.

Como el GDO y otros diacil-gliceroles son productos derivados de fuentes naturales, generalmente hay una cierta proporción de lípido "contaminante" que tiene otras longitudes de cadena, etc. En un aspecto, el GDO como se usa en la presente invención es usado por tanto para indicar cualquier calidad comercial de GDO con impurezas acompañantes (es decir, GDO de pureza comercial). Estas impurezas pueden ser separadas y retiradas mediante purificación, pero raramente es necesario proporcionar la calidad que es congruente. Sin embargo, si es necesario, el "GDO" puede ser GDO esencialmente de pureza química, como al menos 80% puro, preferentemente al menos 85% puro y, más preferentemente, GDO al menos 90% puro.

El componente "b" en la presente invención es al menos una fosfatidil-colina (PC). Como con el componente a, este componente comprende un grupo de cabeza polar y al menos un grupo de cola no polar. La diferencia entre los componentes a y b se basa principalmente en el grupo polar. Las partes no polares, por tanto, pueden ser adecuadamente derivadas de los ácidos grasos o correspondientes alcoholes anteriormente considerados para el componente a. Como con el componente a), la PC contendrá dos grupos no polares.

La parte de fosfatidil-colina, incluso más adecuadamente que cualquier parte de diacil-glicerol, puede ser derivada de una fuente natural. Las fuentes adecuadas de fosfolípidos incluyen huevo, corazón (por ejemplo, bovino), cerebro, hígado (por ejemplo, bovino) y fuentes vegetales que incluyen soja. Estas fuentes pueden proporcionar uno o más constituyentes del componente b, que puede comprender cualquier mezcla de fosfolípidos. Puede ser usado cualquier PC única o una mezcla de PC de estas u otras fuentes, pero son altamente adecuadas las mezclas que comprenden PC de soja o PC de huevo. Es preferida PC con al menos 50% de PC de soja, más preferentemente al menos 75% de PC de soja y, lo más preferente, PC de soja esencialmente pura, aunque las mezclas de PC de soja y huevo para las mismas proporciones son también altamente eficaces.

Como las pre-formulaciones de la invención van a ser administradas a un sujeto para la liberación controlada de un agente activo de análogo de somatostatina, es importante que los componentes sean biocompatibles. A este respecto, las pre-formulaciones de la presente invención son altamente ventajosas ya que tanto la PC como el DAG son bien tolerados y se descomponen *in vivo* en componentes que están presentes de forma natural en el cuerpo de un mamífero.

Una combinación particularmente favorable de componentes a y b son GDO con PC, especialmente GDO con PC de soja y/o PC de huevo.

El componente "c" de las pre-formulaciones de la invención es un disolvente orgánico que contiene oxígeno. Como la pre-formulación va a generar una composición de depósito a continuación de la administración (por ejemplo, *in vivo*), tras entrar en contacto con un fluido acuoso, es deseable que este disolvente sea tolerable por el sujeto y sea capaz de mezclarse con el fluido acuoso y/o de difundir o disolver la pre-formulación en el fluido acuoso. Por tanto,

son preferidos los disolventes que tienen una solubilidad en agua al menos moderada.

En una versión preferida, el disolvente es tal que una adición relativamente pequeña a la composición que comprende a y b, es decir, preferentemente por debajo de 10%, proporciona unas amplias reducciones de la viscosidad de un orden de magnitud o más. Como se describe en la presente memoria descriptiva, la adición de 10% de disolvente puede proporcionar una reducción de dos, tres o incluso cuatro órdenes de magnitud en la viscosidad sobre la composición exenta de disolvente, incluso si esa composición es una solución o fase L₂ que no contiene disolvente, o un disolvente inadecuado como agua o glicerol.

Los disolventes típicos adecuados para ser usados como componente c incluyen al menos un disolvente seleccionado entre alcoholes, cetonas, ésteres (incluidas lactonas), éteres, amidas y sulfóxidos. Los alcoholes son particularmente adecuados y forman la clase preferida de disolventes. Ejemplos de alcoholes adecuados incluyen etanol, isopropilanol y glicerol-formal. El etanol es el más preferido. Los monooles son preferidos respecto a los dioles y polioles. Cuando se usan dioles o polioles, esto se hace preferentemente en combinación con al menos una cantidad igual de monool u otro disolvente preferido. Ejemplos de cetonas incluyen acetona, n-metil-pirrolidona (NMP), 2-pirrolidona y carbonato de propileno. Los éteres adecuados incluyen dietil-éter, glicofuro, dietilenglicol, monoetil-éter, dimetil-isobarbida y polietilenglicoles. Los ésteres adecuados incluyen acetato de etilo y acetato de isopropilo y el sulfuro de dimetilo es un disolvente de sulfuro adecuado. Las amidas y sulfóxidos adecuados incluyen dimetilacetamida (DMA) y dimetilsulfóxido (DMSO), respectivamente.

Una combinación altamente preferida es PC de soja, GDO y etanol.

Es preferible que poco o nada del componente c contenga hidrocarburos sustituidos con halógeno, ya que estos tienen tener una biocompatibilidad inferior. Cuando sea necesaria una parte de disolvente halogenado, como diclorometano, esta proporción será generalmente minimizada.

El componente c, como se usa en la presente memoria descriptiva, puede ser un disolvente único o una mezcla de disolventes adecuados, pero generalmente será de baja viscosidad. Esto es importante porque uno de los aspectos claves de la presente invención es que proporciona pre-formulaciones que sean de baja viscosidad y una función principal de un disolvente adecuado es reducir esta viscosidad. Esta reducción será una combinación del efecto de la inferior viscosidad del disolvente y el efecto de las interacciones entre el disolvente y la composición lípida. Una observación de los presentes inventores es que los disolventes que contienen oxígeno de baja viscosidad descritos en la presente memoria descriptiva tenga interacciones moleculares altamente ventajosas e inesperadas con las partes lípidas de la composición, proporcionando así una reducción no lineal de la viscosidad con la adición de un pequeño volumen de disolvente.

La viscosidad del componente c disolvente de "baja viscosidad" (disolvente único o mezcla) debe ser normalmente de no más de 18 mPas a 20°C. Este es preferentemente no más de 15 mPas, más preferentemente no más de 10 mPas y, lo más preferentemente, no más de 7 mPas a 20°C.

Una ventaja adicional de las presentes pre-formulaciones es que puede ser incorporado un nivel superior de agente bioactivo en el sistema. En particular, mediante la elección apropiada de los componentes a-c (especialmente c), pueden ser disueltos o puestos en suspensión niveles elevados de agente activo en las pre-formulaciones. Esto permite una reducción del volumen administrado y, por tanto, una menor incomodidad a los sujetos.

Las pre-formulaciones de la presente invención normalmente no contienen cantidades significativas de agua. Como es esencialmente imposible separar cada cantidad residual de agua de una composición lípida, esto debe ser considerado como una indicación de que solamente existe esta cantidad residual mínima de agua que no puede ser fácilmente separada. Esta cantidad será generalmente menor que 1% en peso, preferentemente menor que 0,5% en peso de la pre-formulación. En un aspecto preferido, las pre-formulaciones de la invención no contienen glicerol, etilenglicol ni propilenglicol y contienen no más de una cantidad residual de agua, como se acaba de describir.

Las pre-formulaciones de la presente invención contienen uno o más análogos de somatostatina (que están previstos por cualquier referencia a "agentes activos" en la presente memoria descriptiva). Como la somatostatina es una hormona péptida, los análogos típicos de somatostatina serán péptidos, especialmente de 14 o menos aminoácidos. Preferentemente, estos péptidos serán estructuralmente restringidos tal como por ser cíclicos y/o tener al menos una reticulación intra-molecular. Son altamente adecuadas reticulaciones de amida, éster o particularmente disulfuro. Los péptidos restringidos preferidos exhibirán un giro β de tipo 2. Este giro está presente en la zona clave de la somatostatina. Los péptidos pueden contener solamente aminoácidos seleccionados entre los 20 α -aminoácidos indicados en el código genético o, más preferentemente, pueden contener sus isómeros y otros aminoácidos naturales o no naturales (generalmente aminoácidos α , β o γ) y sus análogos y derivados.

Los términos y expresiones "análogos de somatostatina", "octreótido", "lanreótido" y otros activos citados en la presente memoria descriptiva incluyen evidentemente sus sales y derivados farmacéuticamente aceptables. normalmente, por ejemplo, el "octreótido" citado en la presente memoria descriptiva será la sal más común, acetato de octreótido, pero la molécula libre, o cualquier otra sal biológicamente aceptable, como el hidrocloreto, pamoato, citrato, etc. está también abarcado por los términos, salvo que el contexto lo excluya.

Los derivados de aminoácidos son especialmente útiles en las terminaciones de los péptidos, en las que el grupo

terminal amino o carboxilato puede estar sustituido con cualquier otro grupo funcional como hidroxilo, alcoxi, carboxi, éster, amido, tio, amino, alquilamino, di- o tri-alquilamino, alquilo (mediante lo cual se quiere decir en toda la presente memoria descriptiva alquilo C₁-C₁₂, preferentemente alquilo C₁-C₆, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso- sec- o t-butilo, etc.), arilo (por ejemplo, fenilo, bencilo, naftilo, etc.) u otros grupos funcionales, preferentemente con al menos un heteroátomo y que tengan preferentemente no más de 10 átomos de carbono en total, preferentemente no más de 6.

Los análogos de somatostatina particularmente preferidos son péptidos restringidos de 6 a 10 alfa-aminoácidos, de los que ejemplos particulares incluyen octreótido, lanreótido (de secuencia NH₂-(D)Naph-Cys-Tyr-(D)Trp-Lyx-Val-Cys-Thr-CONH₂ y su derivado cíclico de secuencia NH₂-(D)-Naph-Cys-Tyr-(D)Phe-Lys-Val-Cys-Thr-CONH₂ que tienen ambos una reticulación de disulfuro intramolecular Cys-Cys) y vapreótido. El más preferido es octreótido.

El análogo de somatostatina será formulado generalmente como 0,1 a 10% en peso de la formulación total. Los valores normales serán 1 a 8%, preferentemente 2 a 6% y, más preferentemente, 2,5 a 5%. Es lo más preferido contenido de análogo de somatostatina de aproximadamente 3%.

Las dosis de análogo de somatostatina adecuadas para una inclusión en la formulación y, por tanto, el volumen de la formulación usada dependerán de la velocidad de liberación (controlada, por ejemplo, por el tipo de disolvente y uso de cantidad) y la duración de la liberación, así como el nivel terapéutico deseado, la actividad y la velocidad de desaparición del componente activo particular escogido. Normalmente, una cantidad de 1 a 1000 mg (por ejemplo, 1 a 500 mg) por dosis será adecuada para proporcionar un nivel terapéutico entre 7 y 180 (por ejemplo, entre 7 y 90 días). Ésta será preferentemente de 5 a 300 mg. Para el octreótido, el nivel será normalmente de aproximadamente el nivel será normalmente de aproximadamente 10 a 180 mg (por ejemplo, de 30 a 90 días de duración). Preferentemente, la cantidad de octreótido será de aproximadamente 0,2 a 3 mg por día entre inyecciones. Por tanto, un depósito administrado cada 30 días tendrá de 6 a 90 mg o un depósito de 90 días tendrá 18 a 270 mg de octreótido. En algunas situaciones, especialmente cuando están presentes tumores avanzados, será adecuada una dosis elevada equivalente a aproximadamente 40 a 160 mg de octreótido por semana de duración (por ejemplo, 160 a 640 mg para un depósito de 4 semanas. Estos depósitos serán formulados normalmente para una administración de una vez cada 2-8 semanas, preferentemente una vez cada 4-6 semanas.

Las pre-formulaciones de la presente invención son formuladas para ser administradas por vía parenteral. Esta administración no será generalmente un método intra-vascular sino que preferentemente será subcutánea, intraocular (por ejemplo, intra-vitreal o subconjuntival) o intramuscular. Normalmente, la administración será mediante inyección, término que se usa en la presente memoria descriptiva para indicar cualquier método en el que la formulación se hace pasar a través de la piel, como mediante aguja, catéter o inyector sin aguja.

La administración parenteral preferida es mediante inyección i.m. o s.c., lo más preferentemente mediante inyección s.c. profunda. Esta tiene la ventaja de ser menos profunda y menos dolorosa para el sujeto que la inyección i.m. (profunda) usada para los depósitos actuales de octreótidos y es técnicamente la más adecuada en el presente caso ya que combina facilidad de inyección con un bajo riesgo de efectos secundarios para la piel.

Las pre-formulaciones de la presente invención proporcionan composiciones de depósito cristalinas líquidas no laminares tras una exposición a fluidos acuosos, especialmente *in vivo*. Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión "no laminar" se usa para indicar una fase cristalina líquida normal o invertida (como una fase cúbica o hexagonal) o la fase L₃ o cualquier combinación de las mismas. La expresión "cristalina líquida" indica todas las fases cristalinas líquidas hexagonales y todas las cúbicas y/o todas sus mezclas. Hexagonal, como se usa en la presente memoria descriptiva, indica hexagonal "normal" o "invertida" (preferentemente invertida) y "cúbica" indica cualquier fase cristalina líquida cúbica salvo que se especifique otra cosa.

Para muchas combinaciones de lípidos, solamente existen ciertas fases no laminares, o existen en cualquier estado estable. Es una característica sorprendente de la presente invención que las composiciones que se describen en la presente memoria descriptiva exhiben frecuentemente fases no laminares que no están presentes con muchas otras combinaciones de componentes. En una realización particularmente ventajosa, por lo tanto, la presente invención se refiere a composiciones que tienen una combinación de componentes para los que existe una zona de fase I₂ y/o L₂ cuando se diluyen con un disolvente acuoso. La presencia o ausencia de estas zonas puede ser ensayada fácilmente para cualquier combinación particular mediante dilución simple de la composición con un disolvente acuoso y el estudio de las estructuras de fases resultantes mediante los métodos descritos en la presente memoria descriptiva.

En una realización altamente ventajosa, las composiciones de la invención pueden formar una fase I₂, o una fase mixta que incluya fase I₂ tras ser puesta en contacto con agua. La fase I₂ es una fase cristalina líquida cúbica invertida que tiene zonas acuosas discontinuas. Esta fase es particularmente ventajosa en la liberación controlada de agentes activos y, especialmente, en combinación con agentes activos polares, como agentes activos solubles en agua, porque los dominios polares discontinuos evitan la rápida difusión de los componentes activos. Los precursores de depósitos en la L₂ son altamente eficaces en combinación con una formación de depósito de fase I₂. Esto es porque la fase L₂ es una fase denominada "micelar invertida" que tiene una zona hidrófoba continua que rodea núcleos polares discretos. Por tanto, L₂ tiene ventajas similares a los componentes activos hidrófilos. En fases transitorias después del contacto con un fluido corporal, la composición puede comprender múltiples fases, ya que la

formación de una fase superficial inicial retrasará el paso de disolvente hacia el núcleo del depósito, especialmente con administraciones dimensionadas sustanciales de depósitos internos. Aunque no se desean vinculaciones teóricas, se cree que esta formación transitoria de una fase superficial, especialmente una fase cristalina líquida superficial, sirve para reducir enormemente el perfil de “aumento brusco/detención” de las presentes composiciones restringiendo inmediatamente la velocidad de intercambio entre la composición y los contornos. Las fases transitorias pueden incluir (generalmente en orden desde el exterior hacia el centro del depósito): H_{II} o L_{α} , I_2 , L_2 y líquida (solución). Es altamente preferido que la composición de la invención sea capaz de formar al menos dos y, más preferentemente, al menos tres de estas fases simultáneamente en fases transitorias después de entrar en contacto con agua a temperaturas fisiológicas. En particular, es altamente preferido que una de las fases formadas, al menos transitoriamente, sea la fase I_2 .

Es importante apreciar que las pre-formulaciones de la presente invención son de baja viscosidad. Como consecuencia, estas pre-formulaciones no deben estar en ninguna fase cristalina líquida en volumen ya que todas las fases cristalinas líquidas tienen una viscosidad significativamente mayor de la que podría ser administrada mediante una jeringuilla o suministrador por pulverización. Las pre-formulaciones de la presente invención, por tanto, estarán en un estado cristalino no líquido, como en forma de una solución, fase L_2 o L_3 , particularmente solución o L_2 . La fase L_2 , como se usa en toda la presente memoria descriptiva, es preferentemente una fase L_2 “hinchada” que contiene más de 10% en peso de disolvente (componente c) que tiene un efecto de reducción de la viscosidad. Esto está en contraste con una fase L_2 “concentrada” o “sin hinchar” que no contiene disolvente, o una cantidad menor de disolvente, o que contiene un disolvente (o mezcla) que no proporciona la disminución de la viscosidad asociada con los disolventes de baja viscosidad que contienen oxígeno especificados en la presente memoria descriptiva.

Tras la administración, las pre-formulaciones de la presente invención experimentan una transición de estructura de fases desde una mezcla de baja viscosidad hasta una composición de depósito de viscosidad elevada (generalmente adherente a tejidos). Generalmente, esta será una transición desde una mezcla molecular, fases L_2 y/o L_3 hinchada a una o más fases cristalinas líquidas (viscosidad elevada) como fases cristalinas líquidas hexagonales o cúbicas invertidas o sus mezclas. Como se indicó anteriormente, pueden tener lugar también transiciones de fases adicionales a continuación de la administración. Obviamente, la transición de fases completa no es necesaria para el funcionamiento de la invención, pero al menos una capa superficial de la mezcla administrada formará una estructura cristalina líquida. Generalmente, esta transición será rápida para al menos la zona superficial de la formulación administrada (que parte en contacto directo con el aire, superficies corporales y/o fluidos corporales). Esto será lo más preferentemente durante unos pocos segundos o minutos (por ejemplo, hasta 30 minutos, preferentemente hasta 10 minutos, más preferentemente 5 minutos o menos). El resto de la composición puede cambiar la fases hasta una fase cristalina líquida más lentamente mediante difusión y/o a medida que se dispersa la zona superficial.

En una realización preferida, por tanto, la presente invención proporciona una pre-formulación como se describe en la presente memoria descriptiva, de la que al menos una parte forma una fase cristalina líquida hexagonal tras entrar en contacto con un fluido acuoso. La fase hexagonal así formada generalmente se puede dispersar y/o degradar gradualmente, liberando el agente activo, o puede convertirse posteriormente en una fase cristalina cúbica, que a su vez seguidamente se dispersa gradualmente. Se cree que la fase hexagonal proporcionará una liberación más rápida de agente activo, en particular del agente activo hidrófilo, que la estructura de fase cúbica, especialmente la fase I_2 y L_2 . Por tanto, cuando la fase hexagonal se forma antes que la fase cúbica, esto dará lugar a una liberación inicial de agente activo para llevar la concentración hasta un nivel eficaz rápidamente, seguido de una liberación gradual de una “dosis de mantenimiento” a medida que se degrada la fase cúbica. De esta forma, puede ser controlado el perfil de liberación.

Sin sometimiento a vinculaciones teóricas, se cree que tras la exposición (por ejemplo, a fluidos corporales), las pre-formulaciones de la invención pierden algo o la totalidad del disolvente orgánico incluido en las mismas (por ejemplo, por difusión) y absorben fluido acuoso del entorno corporal (por ejemplo, el entorno *in vivo*) de forma que al menos una parte de la formulación genera una estructura de fase cristalina particularmente líquida no laminar. En la mayoría de los casos, estas estructuras no laminares son altamente viscosas y no se disuelven ni dispersan fácilmente en el entorno *in vivo*. El resultado es que se genera un “depósito” monolítico *in vivo* con solamente una zona limitada de exposición a fluidos corporales. Además de ello, como la estructura no laminar tiene grandes zonas polares, apolares y de contorno, es altamente eficaz para solubilizar y estabilizar agentes activos como péptidos y protegerlos de los mecanismos de degradación. A medida que la composición de depósito formada a partir de la pre-formulación se degrada gradualmente durante un período de días, semanas o meses, el agente activo es gradualmente liberado y/o se difunde desde la composición. Como el entorno en la composición de depósito está relativamente protegido, las pre-formulaciones de la invención son altamente adecuadas para agentes activos con una semi-vida biológica relativamente baja (véase lo que antecede).

Los sistemas de depósitos formados por las formulaciones de la presente invención son altamente eficaces para proteger el agente activo de la degradación y, por tanto, permiten un período de liberación prolongado. Se han llevado a cabo ensayos comparativos entre el producto de liberación lenta de PLGA conocido y formulaciones de la presente invención que contienen GDO, PC de soja, etanol y octreótido. Estos indican que las formulaciones de la presente invención proporcionan una degradación menor bajo condiciones *in vivo* simuladas que las composiciones conocidas de octreótido con microesferas de PLGA. Las formulaciones de la invención por tanto pueden

proporcionar depósitos *in vivo* de análogos de somatostatina que requieren una administración de solamente una vez cada 20 o 90 días, preferentemente 30 a 60 días, más preferentemente 35 a 48 días. Evidentemente, es deseable un período de liberación estable más largo para la comodidad y cumplimiento del paciente, así como un tiempo menos exigente de los profesionales sanitarios.

- 5 Una ventaja considerable de los precursores de depósito de la presente invención es que son fases homogéneas estables. Es decir, pueden ser almacenadas durante períodos considerables (preferentemente al menos 6 meses) sin separación de fases. Además de proporcionar un almacenamiento ventajoso, esto permite que la dosis de análogo de somatostatina se seleccione con referencia a la especie, edad, sexo, peso y/o estado físico del sujeto individual, por medio de la inyección de un volumen seleccionado.
- 10 Además de ello, los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que la liberación inicial de agente activo (observada como C_{max}) no es proporcional al volumen de la dosis, en intervalos de al menos 10 veces en la inyección del volumen de muestra (véanse los ejemplos y figuras posteriores), mientras que la exposición de fármaco total (observada como AUC o concentración media de plataforma en plasma) es proporcional al volumen de inyección. Por el contrario, se ha mostrado que la C_{max} puede correlacionarse con el área superficial del volumen de
- 15 dosis inyectado. Es decir, C_{max} es proporcional a dos tercios de la potencia del volumen de dosis inyectado. El aumento del volumen de la dosis en un factor de 10 no aumentará la C_{max} 10 veces y la relación entre C_{max} y la exposición de fármaco total (AUC o nivel de concentración de plataforma media en plasma) disminuirá por tanto con el volumen creciente de dosis. Esto es altamente ventajoso, porque esta propiedad reduce el riesgo de alcanzar concentraciones de fármaco en plasma potencialmente tóxicas, incluso si la dosis total es significativamente
- 20 aumentada. También permite que se ejerza un grado de control independiente sobre la concentración de plataforma y la concentración pico variando la concentración de componente activo en la formulación y el volumen inyectado. Incluso en situaciones en la que la dosificación no es directamente proporcional al volumen de inyección, sin embargo, la naturaleza homogénea de los precursores de depósito permiten de forma importante una administración parcial de una dosis previamente medida y esta administración se puede hacer mediante referencia a una tabla,
- 25 gráfico, programa, cálculo, etc. de dosificación, que puede tener en cuenta cualquiera o la totalidad de las variables relevantes del sujeto.

Por tanto, la presente invención proporciona métodos que comprenden la selección de una cantidad de dosificación específica para un individuo, particularmente mediante el peso corporal o área superficial corporal. Los medios para esta selección de dosis son mediante el volumen de administración.

- 30 Es un descubrimiento inesperado de los presentes inventores que las pre-formulaciones dan lugar a una composición de depósito que tiene muy poco efecto de "aumento brusco" en el perfil de liberación de agente activo. Esto es inesperado porque se puede esperar que la mezcla de baja viscosidad (especialmente si esta es una solución) de la pre-composición perdería rápidamente agente activo tras ser expuesta a agua. De hecho, las pre-
- 35 formulaciones de la invención han mostrado considerablemente menos "aumento brusco" inicial que las composiciones de depósito de base polímera previamente conocidas, que tendían a tener un "enjuagado" inicial de agente activo de unión superficial. Esto está ilustrado en los ejemplos posteriores y las figuras asociadas a los mismos. En una realización, por tanto, la invención proporciona pre-formulaciones inyectables y composiciones de depósito resultantes en las que la concentración en plasma más elevada de componente activo después de la
- 40 administración es de no más de 10 veces la concentración media entre 24 horas y 5 días de la administración. La relación es preferentemente de no más de 8 veces y lo más preferentemente de no más de 5 veces la concentración media

- Las composiciones de la invención permiten también la generación de composiciones de depósito con muy poco efecto de "detención" después de la administración. En una realización adicional, por tanto, la invención proporciona pre-formulaciones inyectables y composiciones de depósito resultantes en las que la concentración en plasma de
- 45 componente activo a los 7 días después de una administración única no es inferior a la concentración en plasma de componente activo a los 21 días después de la administración. Análogamente, la concentración de componente activo debe ser superior en todos los valores de tiempo en los 21 primeros días que la concentración en cualquier tiempo desde los 30 días después de la administración en adelante. Este perfil de liberación de disminución gradual no ha sido previamente demostrado para una formulación de análogos de somatostatina.

- 50 Una ventaja adicional y considerable de las composiciones de depósito formadas mediante las pre-formulaciones de la presente invención sobre los depósitos basados en PLGA es que las composiciones de la invención producen menos lesiones en el sitio de inyección. El PLGA es un polímero biodegradable que genera ácidos láctico y glicólico tras su descomposición y por tanto libera estos subproductos irritantes durante el período completo de liberación de agente activo (y potencialmente más tiempo). Esto da lugar a la formación de una "cápsula" y la generación de tejido
- 55 de cicatriz que puede permanecer durante períodos prolongados después de la administración. Por el contrario las composiciones de la presente invención no generan subproductos y generalmente solo provocan efectos reversibles menores en el sitio de inyección. Esto ha sido claramente observado en animales mediante inspección visual en necropsia. La mayoría de los indicios del depósito han desaparecido, por ejemplo, 8-12 semanas después de la inyección i.m. o s.c. Además de ello, debido a la naturaleza no irritante de las formulaciones, es posible la aplicación
- 60 directamente a los ojos y se ha observado que no provoca irritación en un modelo de conejos.

Los siguientes son ejemplos particulares de formulaciones de octreótidos. En una realización de la invención, las

pre-formulaciones como tales no son ninguna de las citadas en la tabla posterior. En realizaciones alternativas, estas constituyen ejemplos altamente preferidos de composiciones y para ser usados en aspectos de la invención, particularmente en artículos previamente rellenos, estuches de ensayo, métodos de tratamiento médico y el uso de composiciones en la fabricación de un medicamento.

5 Tabla 1

Relaciones en peso:

Formulación	OCT	EtOH	PC	GDO
X1	2,4	10	36	54
X2	6	10	36	54
X3	0,5	10	36	54

Tabla 2

% en peso

Formulación	OCT	EtOH	PC	GDO1	GDO2	GDO3	TP	DPPG
E	2	10	35,2	-	-	52,8	-	-
F	2	10	35,2	52,8	-	-	-	-
G	2	10	25,2	-	52,8	-	-	-
H	2	10	26,4	-	-	-	61,6	-
I	1	10	35,6	53,4	-	-	-	-
J	2	5	37,2	-	-	55,8	-	-
K	3	5	36,8	-	-	55,2	-	-
L	6	5	35,6	-	-	53,5	-	-
M	3	5	35,8	-	-	55,2	-	1
N	3	5	33,8	-	-	55,2	-	3
O	3	5	30,8	-	-	55,2	-	6
P	3	5	46	-	-	46	-	-
Q	3	10	43,5	-	-	43,5	-	-
R	6	10	42	-	-	42	-	-
S	3	7	45	-	-	45	-	-
T	6	7	43,5	-	-	43,5	-	-

10

en la que OCT es octeórido, EtOH es etanol, PC es fosfatidilcolina de soja LIPOID S100, GDO es dioleato de glicerol, TP es α -tocoferol, DPPG es dioleil-fosfatidilglicerol

Calidad de GDO (según AC)

	Monoglicéridos	Diglicéridos	Triglicéridos
GDO1	10,9%	87,5%	1,4%
GDO2	4,2%	92,1%	3,5%
GDO3	0,5%	95,3%	4,0%

15 En combinación con las características y características preferidas indicadas en la presente memoria descriptiva, las

pre-formulaciones de la invención pueden tener una o más de las siguientes características preferidas independientemente o en combinación:

No son formulaciones como se indica en las Tablas 1 ó 2;

Son composiciones como se indica en las Tablas 1 ó 2;

- 5 El componente a) comprende, consiste esencialmente o consiste preferentemente en GDO;
El componente b) comprende, consiste esencialmente o consiste preferentemente en PC de soja;
El componente c) comprende, consiste esencialmente o consiste preferentemente en un alcohol de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, preferentemente isopropanol o más preferentemente etanol;
- 10 La pre-formulación contiene al menos un análogo de somatostatina seleccionado entre los indicados en la presente memoria descriptiva, preferentemente octreótido, lanreótido o vapreótido;
La pre-formulación tiene una viscosidad baja como se indica en la presente memoria descriptiva.
La pre-formulación forma una fase cristalina líquida como se indica en la presente memoria descriptiva tras una administración *in vivo*.
- 15 La pre-formulación genera un depósito a continuación de una administración *in vivo*, depósito que libera al menos un análogo de somatostatina a un nivel terapéutico durante un período de al menos 30 días, preferentemente al menos 40 días, más preferentemente al menos 60 días.
En combinación con las características y características preferidas indicadas en la presente memoria descriptiva, el (o los) método(s) de tratamiento de la presente invención puede(n) tener una o más de las siguientes características preferidas, independientemente o en combinación:
- 20 El método comprende la administración de al menos una formulación como se indica en las tablas 1 ó 2;
El método comprende la administración de al menos una formulación con una o más características preferidas, como se indicaron anteriormente;
El método comprende la administración de al menos una formulación como se indica en la presente memoria descriptiva mediante inyección i.m., s.c. o preferentemente s.c. profunda;
- 25 El método comprende una administración por medio de un dispositivo de administración previamente rellenado, como se indica en la presente memoria descriptiva;
El método comprende la administración a través de una aguja no mayor que un calibre 19, preferentemente más pequeña que un calibre 19, más preferentemente calibre 23;
- 30 El método comprende una administración única cada 20 a 90 días, preferentemente 30 a 60 días, más preferentemente 35 a 48 días.
En combinación con las características y características preferidas indicadas en la presente memoria descriptiva, el (o los) uso(s) de las pre-formulaciones indicadas en la presente memoria descriptiva en la fabricación de medicamentos puede tener una o más de las siguientes características preferidas, independientemente o en combinación:
- 35 El uso comprende el uso de al menos una formulación como se indica en las tablas 1 ó 2;
El uso comprende el uso de al menos una formulación con una o más características como se indicaron anteriormente;
El uso comprende la fabricación de un medicamento para la administración de al menos una formulación como se indica en la presente memoria descriptiva mediante inyección i.m., s.c. o, preferentemente, s.c. profunda;
- 40 El uso comprende la fabricación de un medicamento para una administración por medio de un dispositivo de administración previamente rellenado, como se indica en la presente memoria descriptiva;
El uso comprende la fabricación de un medicamento para una administración a través de una aguja no mayor que calibre 19, preferentemente más pequeña que calibre 19, más preferentemente calibre 23 o más pequeña;
- 45 El uso comprende la fabricación de un medicamento para una administración una vez cada 20 a 90 días, preferentemente 30 a 60 días, más preferentemente 35 a 48 días.
En combinación con las características y características preferidas indicadas en la presente memoria descriptiva, los dispositivos previamente rellenos de la invención pueden tener una o más de las siguientes características preferidas, independientemente o en combinación;

- Contienen al menos una formulación como se indica en las tablas 1 ó 2;
- Contienen una formulación preferida como se indica en la presente memoria descriptiva;
- Comprenden una aguja más pequeña que calibre 19, preferentemente no más grande que calibre 23;
- Contienen una dosis única de 1 a 500 mg de análogo de somatostatina, preferentemente 5 a 300 mg;
- 5 Contienen octreótido, a aproximadamente 10 a 180 mg;
- Contienen octreótido a aproximadamente 0,1 a 3 mg por día entre las administraciones programadas;
- Contienen un volumen total para una administración de no más de 5 ml, preferentemente no más de 3 ml, preferentemente no más de 2 ml.
- 10 En combinación con las características y características preferidas indicadas en la presente memoria descriptiva, los estuches de ensayo de la invención pueden tener una o más de las siguientes características preferidas, independientemente o en combinación:
- Contienen al menos una formulación como se indica en las tablas 1 ó 2;
- Contienen una formulación preferida como se indica en la presente memoria descriptiva;
- Contienen un dispositivo previamente rellenado como se indica en la presente memoria descriptiva;
- 15 Contienen una aguja no más grande que de calibre 19, preferentemente no más grande que de calibre 23;
- Contienen una dosis única de 1 a 500 mg de análogo de somatostatina, preferentemente 5 a 300 mg;
- Contienen octreótido, a aproximadamente 10 a 180 mg;
- Contienen octreótido a aproximadamente 0,2 a 3 mg por día entre administraciones programadas;
- 20 Contienen un volumen total para una administración de no más de 5 ml, preferentemente no más de 3 ml, más preferentemente no más de 2 ml.
- Contienen instrucciones para la administración por una vía y/o a una frecuencia como se indica en la presente memoria descriptiva;
- Contienen instrucciones de administración para un uso en un método de tratamiento como se describe en la presente memoria descriptiva.
- 25 La invención se ilustrará seguidamente de forma adicional mediante referencia a los siguientes ejemplos no limitativos y las figuras asociadas, en los cuales:
- La Figura 1 demuestra la disminución no lineal de la viscosidad de la pre-formulación tras la adición de N-metil-pirrolidinona (NMP) y EtOH;
- 30 La Figura 2 muestra la concentración en plasma (en ratas) de octreótido (OCT) durante 28 días a continuación de una inyección subcutánea de una formulación de depósito que comprende PC/GDO/EtOH (36/54/10% p) que contiene 5 mg de OCT/g de formulación, correspondientes a 0,5% de contenido de fármaco.
- La Figura 3 muestra la concentración en plasma (en ratas) de octreótido (OCT) durante 5 días a continuación de una inyección subcutánea de una formulación de depósito que comprende PC/GDO/EtOH (47,5/47,5/5,0% p).
- 35 La Figura 4 muestra el octreótido en plasma durante un período en perros Beagle después de una dosificación s.c. de 15 mg (aprox. 1,7 mg/kg) de octreótido (contenido de fármaco de 3%) en 0,5 ml del precursor de la formulación de depósito P (PC/GDO/EtOH (47,5/47,5/5)).
- La Figura 5 muestra concentraciones de IGF-1 en plasma como % de línea de base a lo largo del tiempo en perros Beagle después de una dosificación s.c. de 15 mg (aprox. 1,7 mg/kg) de octreótido (3% de contenido de fármaco) en 0,5 ml del precursor de la formulación de depósito P.
- 40 La Figura 6 muestra el octreótido en plasma a lo largo del tiempo en ratas después de una dosificación s.c. de 30 mg/kg de octreótido en 1 mg/kg de P, Q y S.
- La Figura 7 muestra octreótido en plasma a lo largo del tiempo en ratas después de una dosificación s.c. de 9, 30 y 90 mg/kg de octreótido en 0,3, 1 y 3 mg/kg de formulación P; y
- 45 La Figura 8 muestra la concentración de octreótido en plasma a lo largo del tiempo en perros después de una dosificación s.c. e i.m. de 0,5 mg de formulación P.

Ejemplos

Ejemplo 1

Disponibilidad de diversas fases cristalinas líquidas en el depósito mediante la elección de la composición

- 5 Se prepararon formulaciones inyectables que contenían diferentes proporciones de fosfatidil-colina ("PC" - Epikuron 200) y dioleato de glicerol (GDO) y con EtOH como disolvente para ilustrar que se puede acceder a diversas fases cristalinas líquidas después de equilibrar la formulación precursora de depósito con agua en exceso.

Se pesaron cantidades apropiadas de PC y EtOH en viales de vidrio y la mezcla se colocó en un agitador hasta que la PC se disolvió completamente para formar una solución líquida transparente. Seguidamente se añadió GDO para formar una solución homogénea inyectable.

- 10 Cada formulación fue inyectada en un vial y fue equilibrada con agua en exceso. El comportamiento de fases se evaluó visualmente y entre valores cruzados polariza a 25°C. Los resultados se presentan en la Tabla siguiente:

Formulación	PC (% p)	GDO (% p)	EtOH (% p)	Fase en H ₂ O
A	22,5	67,5	10,0	L ₂
B	28,8	61,2	10,0	I ₂
C	45,0	45,0	10,0	H _{II}
D	63,0	27,0	10,0	L _α

L₂ = fase micelar invertida

I₂ = fase cristalina líquida cúbica invertida

- 15 H_{II} = fase cristalina líquida hexagonal invertida

L_α = fase laminar

Ejemplo 2

Viscosidad en PC/GDO (6:4) o PC/GDO (3:7) tras la adición de disolvente (EtOH, PG y NMP).

- 20 Una mezcla de PC/GDO/EtOH se elaboró según el método del Ejemplo 1. Todo o casi todo el EtOH fue separado de la mezcla con un evaporador rotatorio (vacío, 40°C, 1h) y la mezcla sólida resultante se pesó en un vial de vidrio después de lo cual se añadieron 1, 5, 10 ó 20% de disolvente (EtOH, propilenglicol (PG) o n-metilpirrolidona (NMP)). Las muestras se dejaron equilibrar varios días antes de medir la viscosidad a una velocidad de cizallamiento de 0,1 s⁻¹ con un reómetro Physica UDS 200 a 25°C.

- 25 Este ejemplo ilustra claramente la necesidad de un disolvente con ciertos precursores de depósito con el fin de obtener una formulación inyectable (véase la Figura 1). La viscosidad de las mezclas de PC/GDO exentas de disolvente aumenta con una relación creciente de PC. Los sistemas con una baja relación de PC/GDO (más GDO) son inyectables con una concentración inferior de disolvente.

Ejemplo 3: Preparación de una composición de depósito que contiene el octreótido péptido

- 30 El octreótido es un octa-péptido sintético, normalmente proporcionado como una sal de acetato, y es similar a la hormona somatostatina. El octreótido disminuye la producción de sustancias como hormona del crecimiento, insulina y glucagones. Es usado en el tratamiento de la acromegalia y para reducir en enrojecimiento y la diarrea acuosa provocados por tumores cancerosos metastático (síndrome carcinoide) o tumores denominados tumores de péptidos intestinales vasoactivos (VIPomas).

- 35 Se disolvieron 24 mg o 60 mg de octreótido en 0,1 g de EtOH. Posteriormente se disolvieron 0,36 g de PC y 0,54 g de GDO en esta solución y se obtuvo un precursor de formulación de depósito. La inyección del precursor de la formulación en fase acuosa en exceso (jeringuilla 23G; 0,6 mm x 30 mm) dio lugar a una fase cristalina líquida monolítica (estructura I₂). Es decir, el octreótido (2,4% o 6,0%) no alteró la formación del monolito ni el comportamiento de la fases después de una exposición a un entorno acuoso.

- 40 Las formulaciones de precursores de depósito de octreótidos en este ejemplo fueron ensayadas en cuanto a la estabilidad frente a la cristalización durante el almacenamiento. Cada formulación fue estable a 4-8°C durante al menos dos semanas.

Ejemplo 4: Estudio de liberación in vivo a partir de una formulación de depósito que contiene octreótido administrado por vía subcutánea.

En un modelo de rata *in vivo*, se siguió la liberación de fármaco de octreótido durante 28 días. Las ratas fueron quirúrgicamente preparadas mediante la inserción de un catéter de silicio en la vena yugular. Dos días después de la cirugía, las formulaciones fueron administradas por vía subcutánea en la región dorsal, ligeramente posterior a la escápula usando una jeringuilla (23G, 0,6 mm x 25 mm). La dosis de octreótido fue de 10 mg/kg y el volumen 1 ml/kg correspondiente a un contenido de fármaco de 1% de octreótido en el precursor de la formulación de depósito (PC/GDO/EtOH (36/54/10)). Se recogieron muestras de sangre a través del catéter durante un período de 28 días (véase la Figura 2) y se estabilizaron con EDTA. Se añadieron aprotinina (500 KIE/ml de sangre) y un inhibidor de proteasa a las muestras para evitar la degradación enzimática del octreótido durante el tratamiento. La concentración de octreótido en el plasma de rata se determinó usando un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA).

A partir de la Figura 2 aparece que la formulación investigada proporciona un perfil de liberación esencialmente sin un efecto de aumento brusco (menos de 10% de OCT es liberado en 24 horas).

Por tanto, la Figura 2 muestra el octreótido en plasma a lo largo del tiempo en ratas (n=3) después de una dosificación s.c. de 10 mg/kg de octreótido (1% contenido de fármaco) en 1 ml/mg del precursor de formulación de depósito (PC/GDO/EtOH (36/54/10)).

La concentración de octreótido en plasma alcanzó rápidamente su valor máximo, tras lo cual los niveles en plasma disminuyeron lentamente hasta alcanzar un nivel de plataforma en unos pocos días. El "aumento brusco" (liberación inicial a lo largo de las primeras 24 horas) fue < 10%. Los datos se presentan como medias \pm desviación típica.

Ejemplo 5: Degradación de formulación de depósito en la rata

Se inyectaron diversos volúmenes (1, 2, 6 ml/kg) del precursor de depósito (36% p de PC, 54% p de GDO y 10% p de EtOH) en la rata y se midió el tamaño del depósito en dos direcciones perpendiculares con un calibrador de deslizamiento durante un período de 14 días. El tamaño del depósito se estimó como el tamaño corregido para el grosor de la piel. El tamaño de línea de base se determinó en el día 3 después de la inyección, después de haber permitido que se estabilizaran la formulación y el tejido subcutáneo. Se encontró que el diámetro medio del depósito se redujo en aproximadamente 20% durante 14 días y que estaban presentes todavía cantidades sustanciales de las formulaciones por vía subcutánea en la rata después de este tiempo, véase la Tabla.

Diámetro medio de monolito de depósito.

Dosis (ml/kg)	Diámetro medio el día 3 (mm)	Diámetro medio el día 14 (mm)
1 (n = 3)	15,8	12,5
2 (n = 3)	18,5	15,3
6 (n = 3)	23,3	19,3

Ejemplo 6: Ejemplos adicionales de viscosidad en mezclas de PC/GDO tras la adición de co-disolvente

Se prepararon mezclas de PC/GDO y co-disolvente según los métodos del Ejemplo 1 y Ejemplo 2 en las proporciones indicadas en la tabla siguiente. Las muestras se dejaron equilibrar durante varios días antes de realizar las mediciones de la viscosidad usando un reómetro Physica UDS 200 a 25°C.

Muestra	PC/GDO (p/p)	EtOH % p	Glicerol/ % p	Viscosidad/ mPas
1	50/50	3	-	1900
2	50/50	5	-	780
3	50/50	7	-	430
4	50/50	8	-	300
5	50/50	10	-	210
6	50/50	15	-	100
7	45/55	3	-	1350
8	45/55	5	-	540
9	45/55	7	-	320

Muestra	PC/GDO (p/p)	EtOH % p	Glicerol/ % p	Viscosidad/ mPas
10	45/55	8	-	250
11	45/55	10	-	150
12	45/55	15	-	85
13	40/60	3	-	740
14	40/60	5	-	400
15	40/60	7	-	240
16	40/60	8	-	200
17	40/60	10	-	130
18	40/60	15	-	57
19	40/60	-	19	8×10^6
20	40/60	-	-	$2,5 \times 10^8$
21	40/60	-	-	4×10^7

5 Este ejemplo ilustra adicionalmente la necesidad de un disolvente con propiedades de disminución de la viscosidad con el fin de obtener formulaciones inyectables. Las mezclas que contienen glicerol (muestra 19) o agua (muestras 20 y 21) son demasiado viscosas para ser inyectables a concentraciones de disolventes equivalentes a las muestras que contienen EtOH (compárese con las muestras 13, 14 y 17).

Ejemplo 7: Composiciones de formulaciones de octreótido

Se prepararon formulaciones como en el Ejemplo 1 mezclando el octreótido activo péptido con una mezcla de GDO (a uno o varios niveles de pureza) o tocoferol, PC, etanol y opcionalmente dioleil-PG en las siguientes proporciones (en peso)

Formulación	OCT	EtOH	PC	GDO1	GDO2	GDO3	TP	DOPG
E	2	10	35,2	-	-	52,8	-	-
F	2	10	35,2	52,8	-	-	-	-
G	2	10	35,2	-	52,8	-	-	-
H	2	10	26,4	-	-	-	61,5	-
I	1	10	35,6	53,4	-	-	-	-
J	2	5	37,2	-	-	55,8	-	-
K	3	5	36,8	-	-	55,2	-	-
L	6	5	35,6	-	-	53,5	-	-
M	3	5	35,8	-	-	55,2	-	1
N	3	5	33,8	-	-	55,2	-	3
O	3	5	30,8	-	-	55,2	-	6
P	3	5	46	-	-	46	-	-
Q	3	10	43,5	-	-	43,5	-	-
R	6	10	42	-	-	42	-	-
S	3	7	45	-	-	45	-	-
T	6	7	43,5	-	-	43,5	-	-

en la que OCT es acetato de octreótido, EtOH es etanol, PC es fosfatidilcolina de soja LIPOID S100, GDO es dioleato de glicerol, TP es α -tocoferol, DOPG es dioleil-fosfatidilglicerol.

Formulación	OCT	EtOH	PC	GDO3
U	3,5	5	45,75	45,75
V	4,68	5	45,16	45,16
X	5	5	45	45
Y	5,84	5	44,58	44,58

- 5 en la que OCT es acetato de octreótido, EtOH es etanol, PC es fosfatidilcolina de soja LIPOID S100, GDO es dioleato de glicerol.

Formulación	OCT	EtOH	PC	GDO3
Z	3,5	5	45,75	45,75
AA	4,68	5	45,16	45,16
BB	5	5	45	45
CC	5,84	5	44,58	44,58

- 10 en la que OCT es acetato de octreótido, EtOH es etanol, PC es fosfatidilcolina de huevo LIPOID E80, GDO es dioleato de glicerol.

Calidad del GDO (según AC)

	Monoglicéridos	Diglicéridos	Triglicéridos
GDO1	10,9%	87,5%	1,4%
GDO2	4,2%	92,1%	3,5%
GDO3	0,5%	95,3%	4,0%

La formulación P (para la composición véase lo que antecede) fue administrada mediante inyección s.c. en la rata a un nivel de 1 ml de formulación por kg de peso corporal, correspondiente a 30 mg/kg de octreótido.

- 15 Los niveles en plasma de octreótido después de la administración fueron verificados 5 días para examinar cualquier perfil de aumento brusco. Se observó que la concentración en plasma más elevada era menor que tres veces más que la concentración media en plasma a lo largo de los 5 primeros días.

Los resultados del estudio se muestran en la Figura 3

Ejemplo 8 - Un estudio de 6 semanas de depósito de octreótido en perros:

- 20 El objetivo de este estudio era valorar los datos farmacocinéticos basales de octreótido. Se usó la pre-formulación P como se describe en el Ejemplo 7.

El estudio se realizó en 3 perros Beagle machos y 3 hembras (aproximadamente 5 meses de edad). Los perros fueron dosificados s.c. en el cuello con la formulación que contenía octreótido (0,5 ml de volumen de dosificación, 30 mg de octreótido por ml).

- 25 Se recogió sangre del embudo biyugular para un análisis durante 42 días (en total 20 muestras) y se estabilizó con EDTA. Se añadió aprotinina (500 KIE/ml de sangre) a las muestras para evitar la degradación del octreótido durante el tratamiento.

- 30 Se midieron los niveles en plasma de octreótido (OCT) y el factor 1 de credimiento de tipo insulina (IGF-1) en cada valor del tiempo usando los métodos de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) y los resultados se muestran en las Figuras 4 y 5. Se observó que los niveles de octreótido permanecían por encima del nivel de 1

ng/ml hasta la terminación de los 42 días del estudio, indicando una dosis potencialmente terapéutica para la totalidad del ensayo de 6 semanas. La concentración de IGF-1 en plasma se redujo significativamente en el día 1 y permaneció reducida durante la totalidad del estudio.

5 La Figura 4 por tanto muestra el octreótido en plasma a lo largo del tiempo en perros Beagle (3 machos + 3 hembras) después de una dosificación s.c. de 15 mg (aprox. 1,7 mg/kg) de octreótido (3% de contenido de fármaco) en 0,5 ml del precursor de la formulación de depósito P 8PC/GDO/EtOH (47,5/47,5/5). La concentración de octreótido en plasma alcanzó rápidamente su valor máximo, tras lo cual los niveles en plasma disminuyeron lentamente hasta alcanzar un nivel de plataforma en unos pocos días. El "aumento brusco" (liberación inicial a lo largo de las primeras 24 horas) fue < 10% y la plataforma se alcanzó en 24 horas. Los datos se presentan como medias \pm desviación típica.

10 La Figura 5 muestra las concentraciones de IGF-1 en plasma como % de línea de base a lo largo del tiempo en perros Beagle (3 macho + 3 hembras) después de una dosificación s.c. de 15 mg (aprox. 1,7 mg/kg) de octreótido (3% de contenido de fármaco) en 0,5 ml del precursor de la formulación de depósito P (PC/GDO/EtOH (47,5/47,5/5)). El IGF-1 alcanzó su valor mínimo en 5 días y seguidamente permaneció por debajo de los valores de línea de base el resto del período del ensayo, indicando que el octreótido hacía disminuir continuamente la síntesis/liberación de esta hormona. Los datos se presentan como medias \pm desviación típica.

15 Al contrario que las formulaciones de PLGA, no se observó ningún período de detención entre la inyección y los efectos sobre los niveles de octreótido y de IGF-1. La liberación inicial fue de menos de 10% y el nivel en plasma plataforma de octreótido se alcanzó en 24 horas.

20 Ejemplo 9 - Variación del perfil de "aumento brusco"

Se examinó el perfil de liberación inicial de tres precursores de depósitos por lo demás idénticos usando las composiciones Q, S y P generadas en el Ejemplo 7. Cada una de las formulaciones fue inyectada en un modelo de rata mediante el protocolo descrito en el Ejemplo 4. Es experimento se realizó durante 28 días.

25 La liberación desde las tres formulaciones varió significativamente en los 5 primeros días y se muestra en la Figura 6. Por tanto, esta figura muestra el octreótido en plasma a lo largo del tiempo en ratas después de una dosificación s.c. de 30 mg/kg de octreótido (3% de contenido de fármaco) en 1 ml/kg de los precursores de las formulaciones P (PC/GDO/EtOH (47,5/47,5/5), Q (PC/GDO/EtOH (45/45/10) y S (PC/GDO/EtOH (46,5/46,5/7), respectivamente. N = 6 en todos los grupos.

30 Se encontró que la composición, particularmente el EtOH (componente c) podría ser usada para afinar el perfil de liberación inicial de octreótido. Para la formulación P (5% de EtOH), la liberación inicial fue de menos de 10% y la plataforma se alcanzó en 12 horas. Para Q y S, las liberaciones iniciales fueron > 10% y la plataforma no se alcanzó hasta después de 48 horas. Los datos en la Figura se presentan como medias \pm desviación típica.

Las tres composiciones mostraron esencialmente los mismos perfiles de liberación desde el día 5 hasta el final del estudio (día 28).

35 Ejemplo 10 - Volumen de inyección variable

La composición P generada en el Ejemplo 7 fue administrada en tres volúmenes de inyección para estudiar la relación de la dosis respecto a la concentración de plasma. El protocolo para la administración en el modelo de rata fue como para el Ejemplo 4 y los resultados se muestran en la Figura 7.

40 Por tanto, la Figura 7 muestra el octreótido en plasma a lo largo del tiempo después de una dosificación s.c. de 9, 30 y 90 mg/kg de octreótido (3% de contenido de fármaco) en 0,3, 1 y 3 ml/kg del precursor de la formulación P 8PC/GDO/EtOH (47,5/47,5/5), respectivamente. N = 8 en todos los grupos.

45 La liberación inicial fue menor que 10% y la plataforma se alcanzó en 48 horas para todas las dosis. Hubo una proporcionalidad inesperada entre el volumen de la dosis (dosis) y la concentración de octreótido en plasma (y área bajo las curvas de concentración en plasma frente al tiempo). Los datos en la figura se presentan como medias \pm desviación típica.

Leyendas de las figuras:

Figura 1. Disminución de la viscosidad en el precursor de depósito tras la adición de disolventes. PC/GDO (6/4) como un precursor para una fase HII hexagonal invertida y PC/GDO (3/7) es un precursor para una fase I₂ cúbica invertida.

50 Figura 2. Concentración de octreótido en plasma a lo largo de 28 días en ratas (n=3) después de una dosificación s.c. de 1 ml/kg de formulación J (1% p de OCT). Los datos como medias con desviaciones típicas.

Figura 3. Concentración de octreótido en plasma a lo largo de 28 días en ratas (n=6) después de una dosificación s.c. de 1 ml/kg de formulación P (3% p de OCT).

Figura 4. Concentración de octreótido en plasma en el intervalo de 1 hora a 42 días en perros (n=6) después de una dosificación s.c. de 0,5 ml de formulación P (3% p de OCT).

Figura 5. Concentración de IGF-1 en plasma en el intervalo de 1 hora a 42 días en perros (n=6) después de una dosificación s.c. de 0,5 ml de formulación P (3% p de OCT).

5 Figura 6. Concentración de octreótido en plasma a lo largo de 5 días en ratas después de una dosificación s.c. de 1 mg/kg de formulación P (n=6), Q (n=6) y S (n=6), respectivamente. Todas las formulaciones contenían 3% p de OCT.

Figura 7. Concentración de octreótido en plasma a lo largo de 28 días en ratas después de una dosificación s.c. de formulación P (3% p de OCT) proporcionada como volúmenes de dosificación diferentes de 0,3, 1 y 3 ml/kg. N=6 para todos los tratamiento.

10 Figura 8. Concentración de octreótido en plasma a lo largo de 6 días en perros (n=6) después de una dosificación s.c. e im. de 0,5 mg de formulación P (3% p de OCT).

REIVINDICACIONES

1. Una pre-formulación, que comprende una mezcla de baja viscosidad de:
- a) al menos un diacil-glicerol;
 - b) al menos una fosfatidil-colina;
- 5 c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;
- d) 0,1-10% p de al menos un análogo de somatostatina
- en que la relación de a:b está en el intervalo de 40:60 a 70:30;
- y en que la pre-formulación forma, o es capaz de formar, al menos una estructura de fase cristalina líquida tras entrar en contacto con un fluido acuoso.
- 10 2. Una pre-formulación según la reivindicación 1, en la que el componente a) comprende GDO.
3. Una pre-formulación según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el componente b) comprende:
- i) PC de soja y/o
 - ii) PC de huevo.
- 15 4. Una pre-formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el componente c) comprende etanol.
5. Una pre-formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicha pre-formulación comprende al menos un análogo de somatostatina seleccionado entre octreótido, lanreótido y vapreótido.
6. Uso de:
- a) al menos un diacil-glicerol;
 - b) al menos una fosfatidil-colina;
- 20 c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno; y
- d) 0,1-10% p de al menos un análogo de somatostatina;
- en que la relación de a:b está en el intervalo de 40:60 a 70:30;
- 25 en la fabricación de un medicamento de pre-formulación de baja viscosidad para ser usado en la formación *in vivo* de un depósito para el tratamiento acromegalia, cánceres, carcinomas y melanomas, tumores que expresan al menos un receptor de somatostatina, tumores sst(2)-positivos, tumores sst(5)-positivos, cánceres de próstata, tumores neuroendocrinos gastro-entero-pancreáticos (GEP NE), tumores carcinoides, insulinomas, gastrinomas, tumores de péptidos intestinales vasoactivos (VIP) y glucagonomas, hormona del crecimiento (GH) elevada, factor I de crecimiento (IGF-I) de tipo insulina elevado, hemorragia varicial (especialmente esofagal), problemas gastro-intestinales
- 30 inducidos por quimioterapia (como diarreas), linforrea, retinopatía diabética, enfermedad ocular tiroidal, obesidad, pancreatitis y/o estados relacionados.
7. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 6, que comprende el uso de al menos una formulación como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
8. El uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7, que comprende la fabricación de un medicamento para una administración mediante
- 35 i) inyección i.m.
- ii) inyección s.c.
 - iii) inyección s.c. profunda;
 - iv) intravitreal

v) inyección subconjuntival;

vi) u otras vías de administración parenteral.

9. El uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, que comprende la fabricación de un medicamento para una administración por medio de un dispositivo de administración previamente relleno.

5 10. El uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, que comprende la fabricación de un medicamento para una administración a través de una aguja no más grande que de calibre 19.

11. El uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, que comprende la fabricación de un medicamento para una administración una vez cada 20 a 90 días.

10 12. Un dispositivo de administración desechable previamente cargado con una dosis medida de una pre-formulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

a) al menos un diacil-glicerol;

b) al menos una fosfatidil-colina;

c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;

d) 0,1-10% p de al menos un análogo de somatostatina;

15 en que la relación de a:b está en el intervalo de 40:60 a 70:30.

13. El dispositivo de la reivindicación 12, que es una jeringuilla o cilindro de jeringuilla.

14. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 12 ó 13, que contiene una formulación como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 5.

20 15. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, que comprende una aguja no más grande que de calibre 19.

16. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, que contiene una dosis única de 1 a 500 mg de análogo de somatostatina.

17. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, que contiene un volumen total par la administración de no más de 5 ml.

25 18. Un estuche de ensayo para la administración de al menos un análogo de somatostatina, conteniendo dicho estuche de ensayo una dosis medida de una formulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

a) al menos un diacil-glicerol;

b) al menos una fosfatidil-colina;

c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno; y

30 d) 0,1-10% p de al menos un análogo de somatostatina

en que la relación de a:b está en el intervalo de 40:60 a 70:30.

19. El estuche de ensayo de la reivindicación 18, que contiene una formulación como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

35 20. El estuche de ensayo de cualquiera de las reivindicaciones 18 ó 19, que contiene un dispositivo previamente relleno como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17.

21. El estuche de ensayo de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, que contiene una dosis única de 1 a 500 mg de análogo de somatostatina.

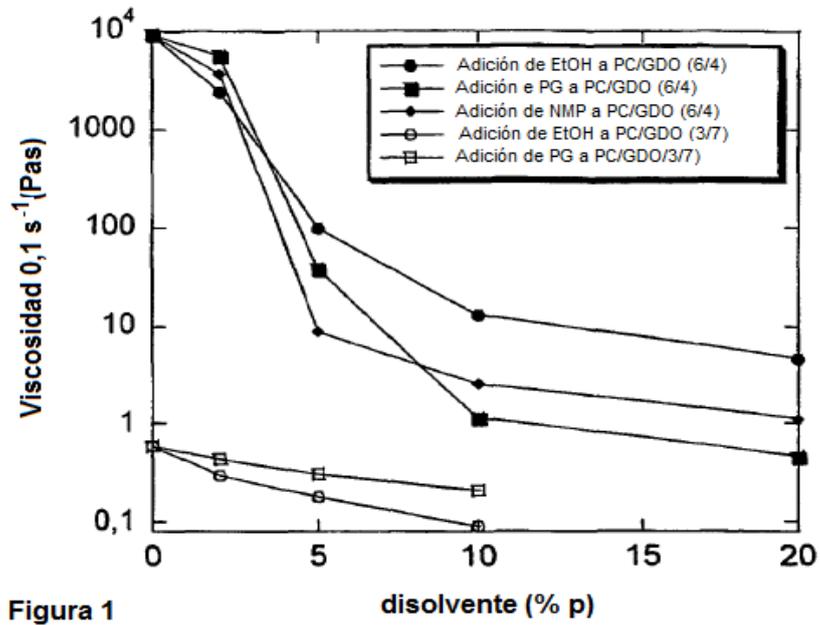


Figura 1

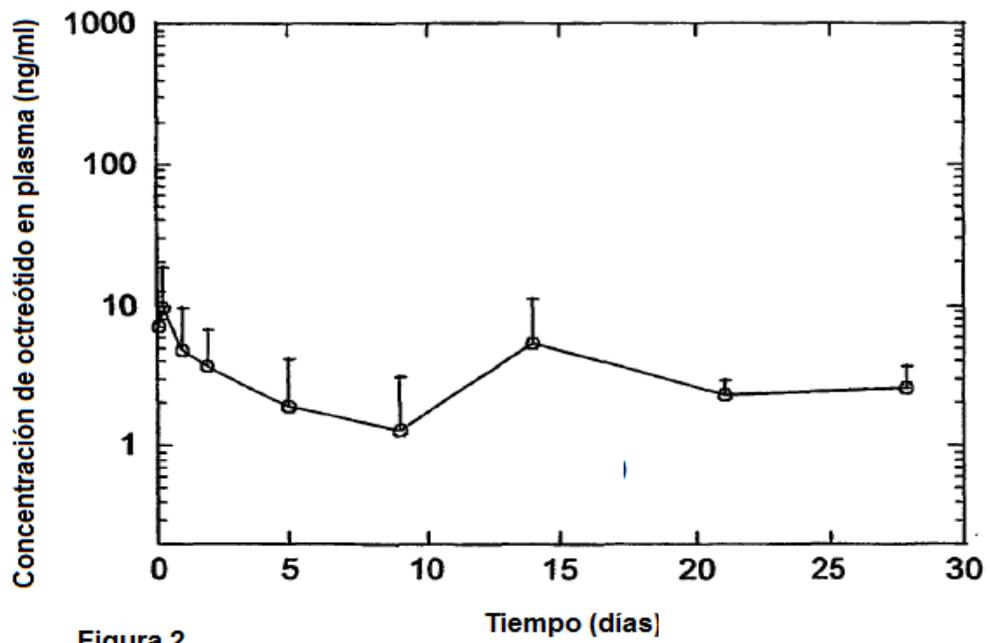
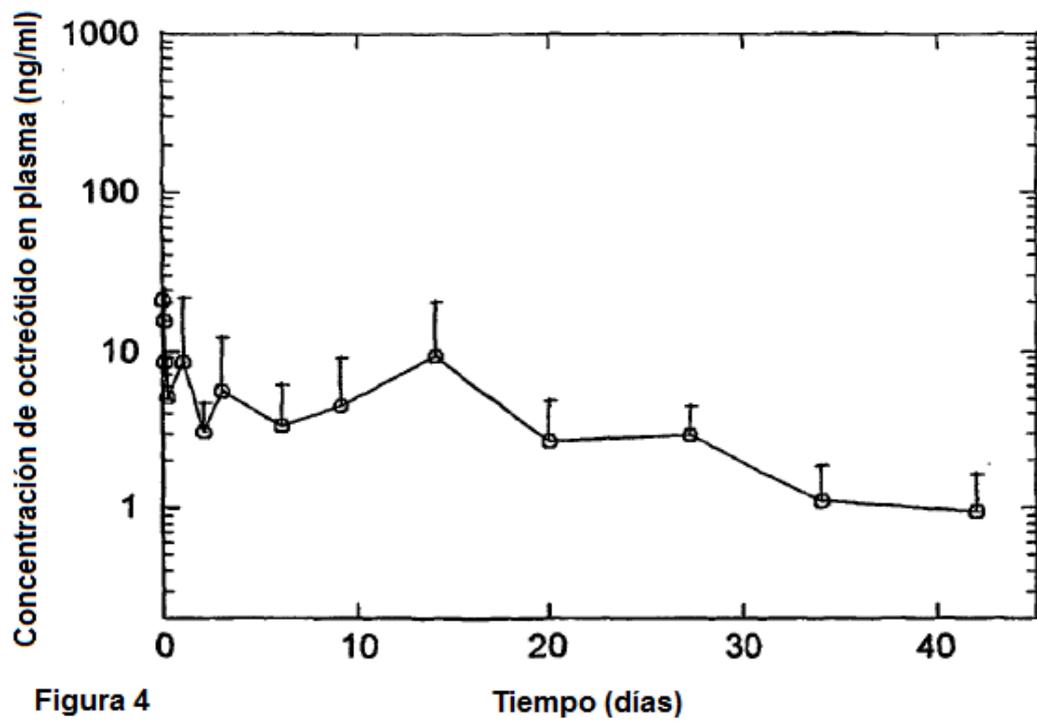
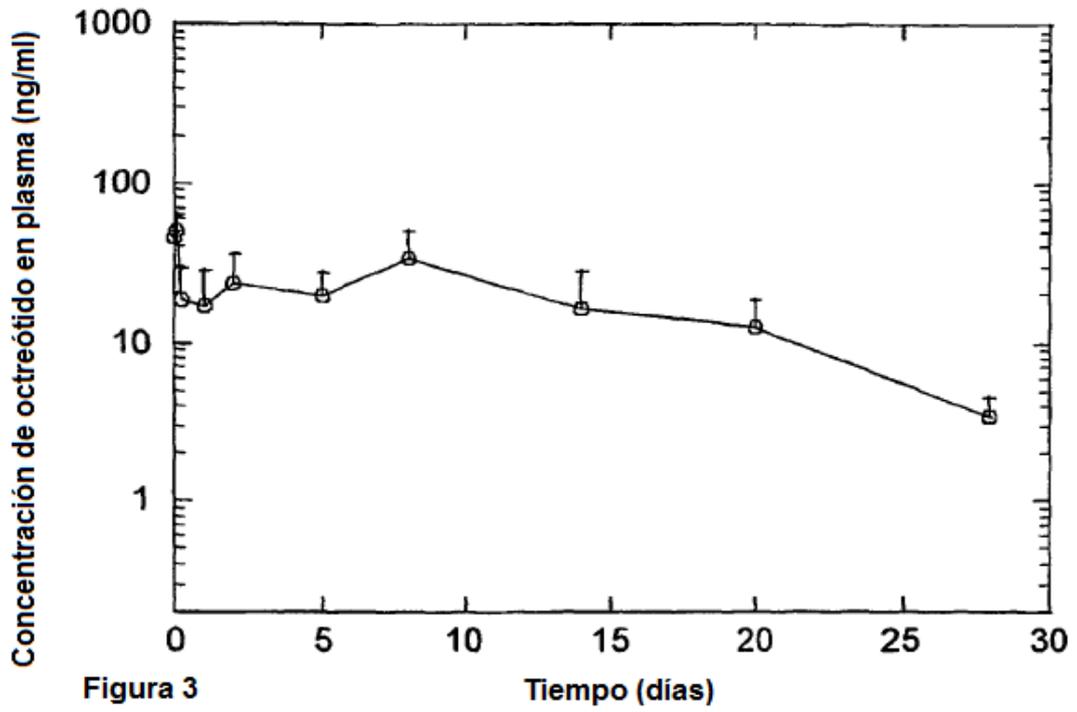
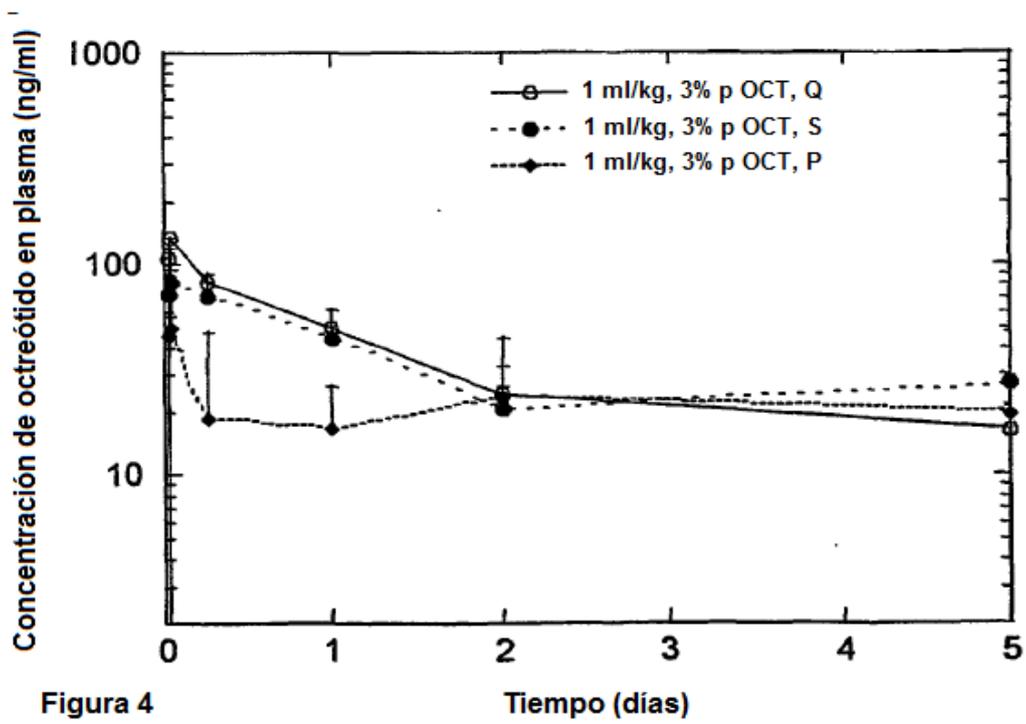
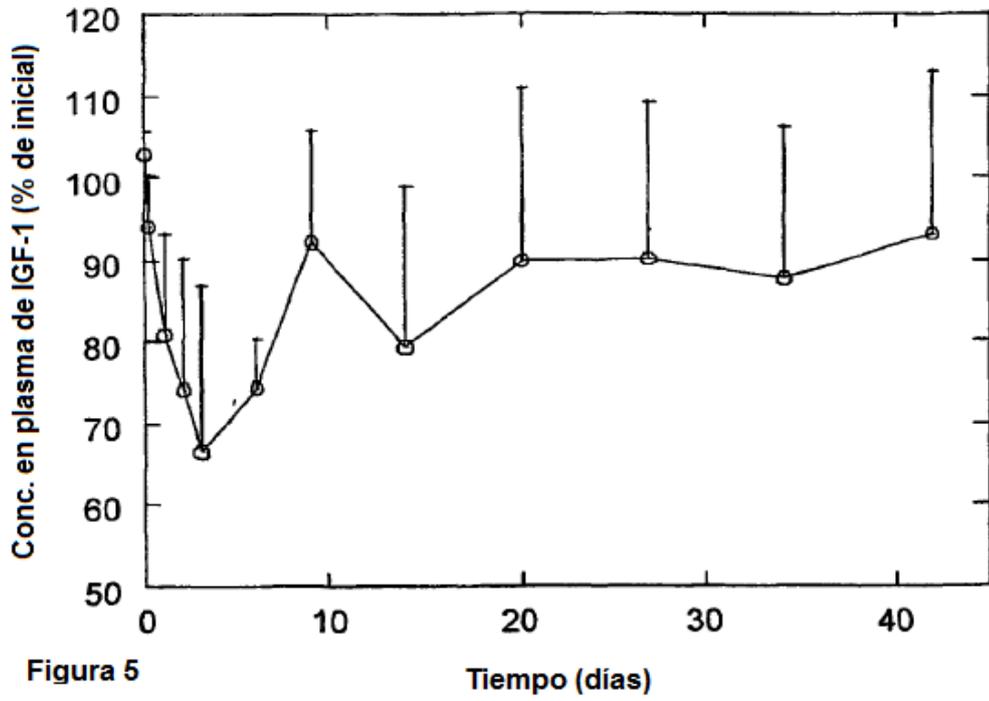


Figura 2





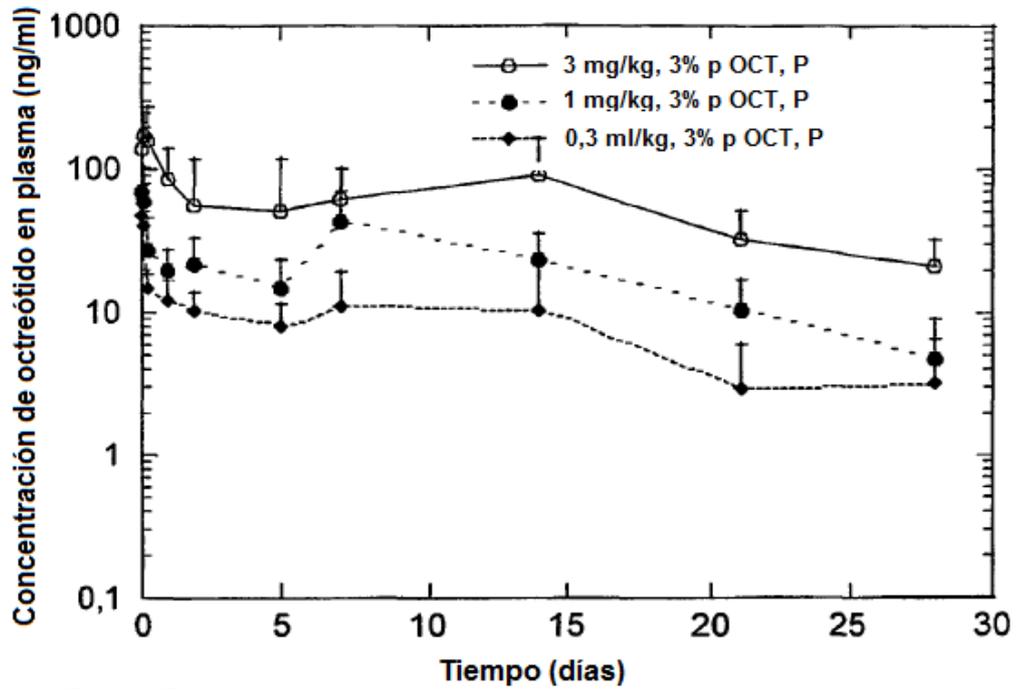


Figura 7

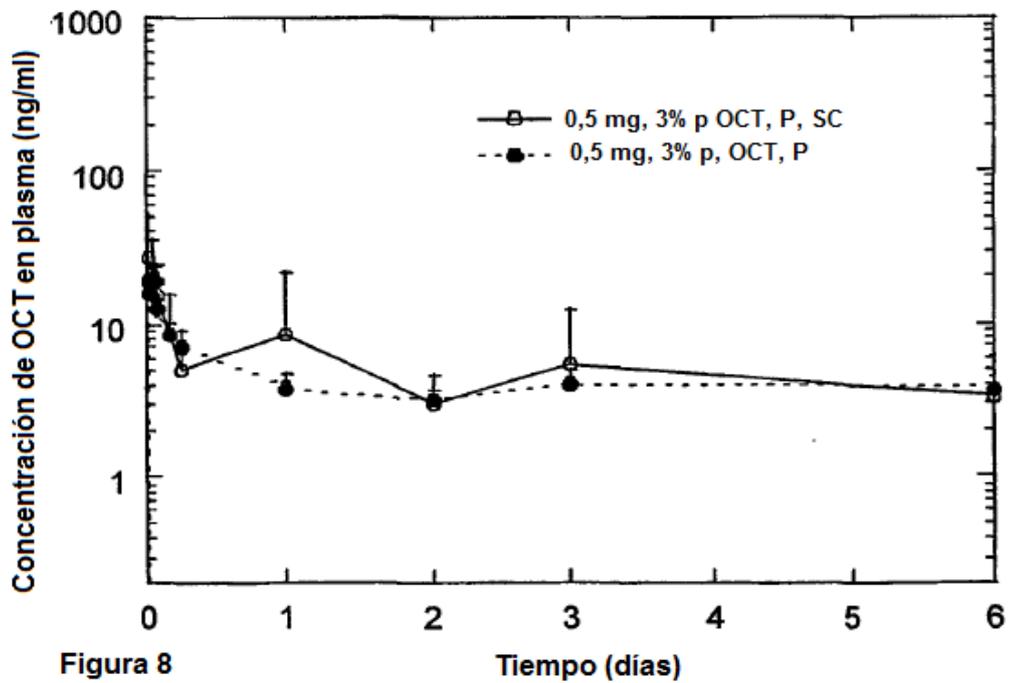


Figura 8