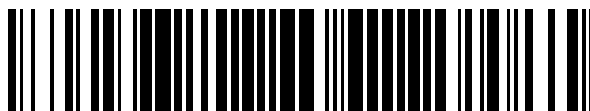


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 627**

51 Int. Cl.:

A61K 31/20 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99932545 .9**

96 Fecha de presentación: **20.07.1999**

97 Número de publicación de la solicitud: **1104296**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.06.2001**

54 Título: **Formulación para bioimplantes**

30 Prioridad:
20.07.1998 AU PP473098
20.07.1998 AU PP473198
13.05.1999 AU PQ032499

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.10.2012

73 Titular/es:
VIRBAC (AUSTRALIA) PTY LTD (100.0%)
361 Horsley Road
Milperra NSW 2214, AU

72 Inventor/es:
TRIGG, TIMOTHY, ELLIOT;
WALSH, JOHN, DESMOND y
RATHJEN, DEBORAH, ANN

74 Agente/Representante:
CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

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).

ES 2 389 627 T3

DESCRIPCIÓN

Formulación para bioimplantes

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas y/o veterinarias sólidas que pueden ser implantadas para la liberación continuada de al menos un agente activo. Los agentes activos preferidos incluyen a los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (por ejemplo, deslorelina), antagonistas de GnRH (por ejemplo, cetorelix), análogos de la somatostatina (por ejemplo, somatostatina-14 y octreótido), hipolipemiantes (por ejemplo, simvastatina), ciclosporinas (por ejemplo, ciclosporina A), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (por ejemplo, captopril), calcitoninas, antagonistas de la sustancia P, analgésicos (por ejemplo, morfina),
10 antagonistas opioides (por ejemplo, naltrexona), antidepresivos (por ejemplo, venlafaxina) y agentes antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, el naproxeno sódico).

Antecedentes de la invención

15 Por razones que incluyen una mejora de eficacia de la acción y una frecuencia reducida de administración, existe un considerable interés en el desarrollo de formulaciones farmacéuticas y veterinarias, capaces de liberar de forma controlada agentes activos durante períodos prolongados (por ejemplo, hasta 6 meses o más). Los tipos de agentes farmacéuticos que se beneficiaría particularmente del desarrollo de tales formulaciones son los que son administrados típicamente por los propios pacientes durante largos períodos (por ejemplo la insulina para el tratamiento de la diabetes y los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) para el control
20 reproductivo y el tratamiento de enfermedades y condiciones que dependen de hormonas sexuales) y requieren de un alto nivel de cumplimiento por parte del paciente. En el contexto veterinario, las formulaciones de liberación prolongada reducirían el estrés causado a menudo al animal y al veterinario/propietario por igual por la necesidad de la administración repetida de agentes activos.

25 WO 98/08533 A divulga formulaciones de implantes que contienen un agonista o un análogo de péptido diferente de deslorelina, lecitina, y la estearina necesaria.

Los solicitantes de la presente invención han encontrado que la liberación prolongada de al menos un agente activo en humanos y en otros animales durante períodos de 7 días hasta aproximadamente 2 años, se puede lograr
30 mediante el uso de una formulación sólida que contenga estearina como excipiente en combinación con un sustancia que, si bien no se desea quedar ligado por la teoría, parece formar poros y/o grietas en el excipiente para permitir la liberación del(de los) agente(s) activo(s).

Resumen de la invención

35 Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica y/o veterinaria sólida que puede ser implantada que comprende de 2 - 30% (p/p) (con base en el ingrediente activo) de al menos un agente activo, que tiene un coeficiente de repartición logarítmico octanol/agua (log P) en el rango de 0,5 a -3,0, 0,5 - 20% (p/p) de un agente soluble formador de poros seleccionado entre sales inorgánicas, sales orgánicas, azúcares,
40 amino azúcares, aminoácidos, péptidos, proteínas solubles en agua, vitaminas solubles en agua y combinaciones de los mismos, y la estearina necesaria; en donde dicha estearina es un aceite de palma parcialmente hidrogenado que incluye como ácidos grasos principales, C16:0 (45%) y C18:0 (53%).

En una realización preferida, la formulación comprende aproximadamente 5 - 10% (p/p) (con base en el ingrediente activo) de al menos un agente activo, aproximadamente 1,0 - 10,0% (p/p) de un agente formador de poros y la
45 estearina necesaria.

En una realización más preferida, la formulación comprende aproximadamente 5 - 10% (p/p) (con base en el ingrediente activo) de al menos un agente activo, aproximadamente 2,0 - 5,0% (p/p) de un agente formador de poros
50 y la estearina necesaria.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una formulación de la invención para uso en un método para tratar una enfermedad o condición en un humano o en otro animal.

Descripción detallada de la invención

55 Al menos un agente activo utilizado en la formulación de la presente invención, puede ser seleccionado entre los agentes que tienen importancia farmacéutica o veterinaria y puede ser cualquiera o una combinación de péptidos (por ejemplo, hormonas y antígenos), polipéptidos y proteínas, y compuestos de ácido nucleico y derivados tales como ADN y ARN.

Los agentes activos preferidos incluyen:

(1) Agonistas de GnRH

- 5 Los agonistas particularmente preferidos del péptido GnRH son deslorelina (descrita en US4218439), eulexina (descrita en FR7923545, WO 86/01105 y en PT100899), goserelina (descrita en US4100274, US4128638, GB9112859 y GB9112825), leuprolida (descrita en US4490291, US3972859, US4008209, US4005063, DE2509783 y US4992421), derivados de dioxalano tal como se describen en EP 413209, triptorelina (descrita en US4010125, US4018726, US4024121, EP 364819 y US5258492), meterelina (descrita en EP 23904), buserelina (descrita en US4003884, US4118483 y US4275001), histrelina (descrita en EP217659), nafarelina (descrita en US4234571, W093/15722 y EP52510), lutrelina (descrita en US4089946), leuprorelina (descrita en Plosker et al., Drugs 48 930 - 967, 1994) y análogos de LHRH tales como se describen en EP181236, US4608251, US4656247, US4642332, US4010149, US3992365 y US4010249.

- 15 Los agonistas de la GnRH más preferidos son goserelina, deslorelina, leuprorelina, triptorelina, meterelina, buserelina, histrelina, nafarelina y combinaciones de los mismos. Las fórmulas de estos compuestos se proporcionan a continuación:

- | | |
|-----------------|--|
| Goserelina | $C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}C_2H_4O_2$ Acetato de D-Ser(But) ⁶ Azgly ¹⁰ -LHM, acetato de 3-[5-oxo-L-prolil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil- (3-O-tert-butil)-D-seril-L-leucil-L-arginil-L-prolil] cabazamida. |
| 20 Deslorelina | 6-D-triptofan-9-(N-etil-L prolinamida)-10-desglicinamida P Glutamina-Histidina-Triptófano-Serina-Tirosina-D Triptófano-Leucina-Arginina-Prolina-etilamida. |
| Leuprorelina | $C_{59}H_{84}N_{18}O_{12}$, $C_2H_4O_2$, Acetato de Leuprorelina, acetato de 5-oxo-L-prolil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil- D-leucil-L-arginil-N-etil-L-prolinamida. |
| 25 Triptorelina | $C_{59}H_{84}N_{18}O_{12}$, $C_2H_4O_2$, D-Trp ⁶ -LHRH, 5-oxo-L-prolil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-D-triptofil-L-leucil- L-arginil-L-prolilglicinamida. |
| Meterelina | Des Glyl ¹⁰ -2-metil-D-Trp ⁶ -pro-etil-amida ⁹ LHRH. |
| Buserelina | $C_{80}H_{86}N_{13}$, $C_2H_4O_2$, Acetato de D-Ser(But) ⁶ -Pro9-NEt LHRH, Acetato de Oxo-L-prolil-L-histidil L-triptofil- L-seril-L-tirosil-O-tert-butil-D-seril-L-leucil-L-arginil-N-etil-L-prolinamida. |
| Histrelina | Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Leu-D(N-bencil) His-Arg-Pro-N-etilamida. |
| 30 Nafarelina | $C_{66}H_{83}N_{17}O_{13}$, $xC_2H_4O_2yH_2O$, hidrato de acetato de Oxo-L-prolil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-3-(2-naftil) -D-alanil-L-leucil-L-arginil-N-etil-L-prolilglicinamida. |

- Las formulaciones de acuerdo la invención que incluyen un agonista de la GnRH como al menos un agente activo pueden ser utilizadas para controlar la función reproductora o para el tratamiento de cualquier enfermedad o condición en donde la reducción de los niveles de la hormona sexual (es decir, testosterona o estradiol) durante un período de tiempo prolongado es beneficiosa. Los ejemplos incluyen el cáncer de próstata, de ovario y el cáncer de mama, trastornos benignos dependientes de la hormona tales como endometriosis, miomas y la tensión premenstrual, los fibroides uterinos, la inducción de la atrofia endometrial antes de una cirugía, la supresión de la actividad de las células germinales en la quimioterapia, el hirsutismo, la disfunción auditiva cíclica, porfiria y pubertad precoz en niños, hipertensión prostática benigna en perros y para su uso en otras condiciones donde la castración se sabe que tienen un efecto clínico benéfico, incluyendo la restauración de la inmunidad mediada por células T.

(2) Antagonistas de la GnRH

- Loa antagonistas particularmente preferidos de la GnRH son ramorelix (L-prolona,1-(N2-(N-(N-(N-(N-(N-(N-acetil-3-(2-naftalenil)-D-alanil)-4-cloro-D-fenilalanil)-D-triptofil)-L-seril)-L-tirosil-O-(6-desoxy-alfa-L-manopiranosil)-D-seril)-L-leucil)-L-arginil)-2-(aminoacrbonil) hirazida, teverelix (D-alaninamida,N-acetil-3-(2-naftalenil)-D-alail-4-cloro-D-fenilalaui-3-(3-piridinil)-D- alanil-L-seril-L- tirosil-N6-(aminocarbonil)-D-lisil-L-leucil-N6-(1-metiletil)-L-lisil- L-prolil, cetorelix (D-Alaninamide, N-acetil-3-(2-naftalenil)-D-alanil-4-cloro-D-fenilalanil-3-(3-piridinil)-D-alanil-L-seril-L-tirosil-N5-(aminocarbonil)-D-ol-L-leucil-L-arginil-L-prolil, ganirelix (N-Ac-D-Nal,DpCL-Phe,D-Pal,DhArg(Et)2,hArg(Et)2,D-Ala) GnRH, alanex, abarelix (D-Alaninamida, N-acetil-3-(2-naftalenil)-Dalanil-4-cloro-D-fenilalanil-3-(3-piridinil)-D-alanil-L-seril-N-metil-L-tirosil- D-asparainil-L-leucil-N6-(1-metiletil)-L-lisil-L-prolil; N-(S)-tetrahidrofuoroil-Gly-D2Nal-D4Ciphe-D3Pal-Ser-NmeTyr- D-lys(Nic)-Leu-Lys(Isp)-Pro-DAla-NH2; clorhidrato de isopropil-13-(N-bencil-N-metaminometil)-7-(2,6-difluorobencil)-4,7-dihidro-2-(4-isobutirilaminofenil)-4-oxotieno(2,3-b)piridin-5-carboxiato). Otros antagonistas preferidos de la GnRH son descritos en US5110904, US5300492, US5807983, US5169932, US5296468 y US5502035.

(3) Análogos de la somatostatina

Los análogos particularmente preferidos de la somatostatina incluyen somatostatina-14, ciclopéptidos de octreótido, lanreótido y angiopeptina (US5569647).

Las formulaciones de acuerdo con la invención que incluyen un análogo de la somatostatina como al menos un agente activo pueden ser utilizadas para el tratamiento, por ejemplo, de la hiperinsulinemia y úlceras pépticas.

(4) Hipolipemiantes

Los hipolipemiantes particularmente preferidos incluyen compuestos que inhiben la HMG CoA reductasa, tales como cerevastatina, mevastatina, simvastatina, pravastatina y lovastatina.

Las formulaciones de acuerdo con la invención, que incluyen estos agentes pueden ser utilizadas para el tratamiento, por ejemplo, de hiperlipoproteinemia.

(5) Ciclosporinas

Las ciclosporinas preferidas incluyen ciclosporinas de origen natural (por ejemplo como los describen Dreyfuss et al., (1976) Europ. J. Appl. Microbiol. Vol. 3: 125 - 133), y análogos (por ejemplo, como lo describen Wenger R. M. (1982), Chemistry of Cyclosporin A en "Cyclosporin " A ", ed Blanco D. G. G., Amsterdam, Elsevier).

Las formulaciones de acuerdo con la invención que incluyen una ciclosporina o un análogo de ciclosporina como al menos un agente activo pueden ser utilizadas, por ejemplo, como agentes inmunosupresores para la profilaxis y el tratamiento del rechazo de órganos en trasplantes alogénicos.

(6) Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Los inhibidores preferidos de ACE incluyen captopril, enalapril, trandolaprilato, perindoprilato, quinaprilato, fasidotril, omapatrilato y lisinopril.

Las formulaciones de acuerdo con la invención, que incluyen tales agentes pueden usarse, por ejemplo, como antihipertensivos.

(7) Calcitoninas

Las calcitoninas preferidas incluyen calcitonina humana, de salmón y porcina. Los análogos de estos polipéptidos pueden ser también adecuados.

Las formulaciones de acuerdo con la invención que incluyen calcitonina o análogos de calcitonina pueden ser utilizados para el tratamiento, por ejemplo, de la hipercalcemia y para reducir las concentraciones de fosfato en pacientes que sufren de hiperparatiroidismo, intoxicación por vitamina D, y las metástasis ósea osteolítica.

(8) Antagonistas de la sustancia P

Los antagonistas preferidos de la sustancia P incluyen al fragmento 4-11 (es decir, Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂ y formas variantes), al fragmento 5-11 (es decir, Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂ y formas variantes), al fragmento 6-11 (es decir, Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂ y formas variantes), al fragmento 7-11 (es decir, Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂), al fragmento 8-11 (es decir, Phe-Gly-Leu-Met-NH₂) y al fragmento 9-11 (es decir, Gly-Leu-Met-NH₂). Otros antagonistas adecuados de la sustancia P incluyen aquellos descritos en la solicitud de patente provisional australiana No. PP9008 del solicitante en trámite junto con la presente.

Las formulaciones de acuerdo con la invención, que incluyen antagonistas de la sustancia P pueden ser utilizadas para el tratamiento de cáncer incluyendo las náuseas y el vómito inducidos por la quimioterapia, dolor, alergia, asma, condiciones inflamatorias, incluyendo la enfermedad intestinal inflamatoria y la depresión.

(9) Analgésicos

Los analgésicos preferidos incluyen opiáceos tales como la morfina, el levorfanol y la meperidina (petidina) y anestésicos locales de amida tales como la bupivacaína, lidocaína, etidocaína y mepivacaína.

Las formulaciones de acuerdo con la invención, que incluyen tales agentes analgésicos pueden ser utilizadas para tratar el dolor agudo (por ejemplo, tal como el experimentado por los pacientes con reemplazo de cadera) o dolor regional crónico.

(10) Antagonistas opiáceos

Los antagonistas preferidos de los opiáceos incluyen la naltrexona, naloxona y metadona.

- 5 Las formulaciones de acuerdo con la invención, que incluyen antagonistas opiáceos pueden ser utilizadas para el tratamiento de la dependencia de los opiáceos.

(11) Antidepresivos

- 10 Los antidepresivos preferidos incluyen venlafaxina, triflupromazina, metotrimetoprim, prometazina, buspirona, gepirona y fluoxetina (Prozac).

(12) Agentes antiinflamatorios no esteroideos

- 15 Los agentes antiinflamatorios no esteroideos preferidos incluyen naproxeno, indometacina sódica, sulindac, tolmetina, acetaminofén, zomepirac, ácido mefenámico, fenoprofeno, ácido flufenámico, fenilbutazona, flurbiprofeno, ketoprofeno y ibuprofeno.

- 20 Las formulaciones de acuerdo con la invención, que incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos pueden ser utilizadas para el tratamiento de la inflamación postoperatoria y la inflamación asociada, por ejemplo, con la artritis reumatoide.

(13) Misceláneos

- 25 Otros agentes activos adecuados incluyen paroxetina para el tratamiento del trastorno de ansiedad social / fobia social, antagonistas de galanina tales como el fragmento de galanina 1-13-Pro-Pro-Ala-Leu-Ala-Leu-Ala amida y galanina (1-13)-espantida 1 para el tratamiento de la obesidad, trastornos de la alimentación, depresión y dolor; fragmentos de activina y de inhibina tales como el fragmento de la subunidad α de 1-32 y el fragmento β 67 - 94 para el control de la fertilidad; la hormona adenocorticotrófica (ACTH) y variantes y fragmentos para el tratamiento del síndrome de West y los espasmos infantiles; la hormona de crecimiento y sus análogos para la terapia de reemplazo en niños con deficiencia de la hormona de crecimiento; la eritropoyetina (EPO) y sus análogos para el tratamiento de la anemia; los antagonistas de la endotelina para la prevención de la insuficiencia cardíaca congestiva, la prevención de la insuficiencia renal aguda y la hemorragia subaracnoidea, la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis, el tratamiento de la hipertensión, la prevención del derrame cerebral y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; la leptina y sus agonistas y antagonistas para el tratamiento de la obesidad y los trastornos alimentarios tales como la anorexia nerviosa, y para la pérdida de peso; la hormona liberadora de tirotropina (TRH) y sus análogos (por ejemplo, pGlu-His-Pro-Gly) para el tratamiento, por ejemplo, de la epilepsia; y la teofilina y sus análogos para el tratamiento del asma, del síndrome de fuga capilar y de la enfermedad de Parkinson. Los antígenos para vacuna, incluyendo antígenos para vacunas que codifican ADN, también pueden ser suministrados en una formulación de acuerdo con la presente invención.
- 30
- 35
- 40

Las formulaciones de acuerdo con la invención pueden incluir una combinación de agentes activos. Los ejemplos de combinaciones preferidas (que comprenden al "Agente 1" y al "Agente 2") son mostrados en la Tabla 1.

45

TABLA 1

Agente 1	Agente 2
Inhibidor de la HMG Co A reductasa	Gemfibrozilo
Agente antiinflamatorio no esteroideo	Mofetil micofenolato
Agonista de GNRH	Inhibidor de tirosina Trk
Agonista de GnRH	Testosterona
Calcitonina	Estrógeno
Calcitonina	Etridonato

(continuación)

Agente 1	Agente 2
Calcitonina	Pamridonato
Octreótido	Interferón α
Octreótido	IGF-1
Octreótido	Miclodrina
Agonistas de GnRH	Flutamida
Etofilina	Teofilina

5 Al menos un agente activo es/son de baja a moderada lipofilia. Al menos un agente activo tiene un log del coeficiente de reparto octanol/agua (log P) (Ruelle y Kesselring (1998), J Pharm Sci. Vol. 87: 1115 - 24) en el rango de 5,0 a -3,0. Los más preferidos son los agente activos que tienen un valor de log P en el rango de 3,0 a -3,0 y, particularmente, aquellos que tienen un valor de log P en el rango de 1,0 a -3,0.

Los valores de log P para los representantes de las clases anteriormente mencionadas de los agentes activos se suministran en la Tabla 2.

10

TABLA 2

Agente	Log del coeficiente de reparto octanol/agua (log P)
octreótido	1,40
ciclosporina A	2,90
captopril	-1,86
trandolaprilato	1,02
perindoprilato	-0,36
quinaprilato	0,69
morfina	0,76
lidocaína	2,26
metadona	3,93
prometazina	4,75
indometacina	4,27
ácido flufenámico	1,14
fenilbutazona	3,16
teofilina	-0,02

(continuación)

Agente	Log del coeficiente de reparto octanol/agua (log P)
etofilina	0,35
<u>TRH</u>	<u>-2,40</u>

El agente formador de poros puede ser cualquier agente o combinación de agentes que permita la liberación prolongada de al menos un agente activo del excipiente de estearina, con la condición de que cuando al menos un agente activo es un agonista(s) de la GnRH, el agente formador de poros no es lecitina.

El agente o agentes formador(es) de poros se selecciona(n) entre los agentes solubles en agua tales como sales inorgánicas (por ejemplo, cloruros, fosfatos y sulfatos), sales orgánicas (por ejemplo acetatos, formiatos, propionatos, glutamatos, y aspartatos), azúcares (por ejemplo, glucosa, trehalosa, manosa, galactosa, sacarosa y carbohidratos de bajo peso molecular tales como hidroxipropil metil celulosa (HPMC) y carboxi metilcelulosa (CMC)), aminoazúcares (por ejemplo, glucosamina y galactosamina), aminoácidos/péptidos (por ejemplo, lisina, arginina, ácido glutámico, ácido aspártico, carnosina y aspartame), proteínas solubles en agua y vitaminas solubles en agua (por ejemplo, Vitamina B).

Actualmente, el agente formador de poros más preferido es el aminoácido lisina. También denominado como lecitina. La lecitina es una mezcla de diglicéridos de los ácidos esteárico, palmítico y oleico enlazada al éster de colina del ácido fosfórico. La eficacia de la lecitina como un agente formador de poros en una formulación de liberación sostenida que comprende deslorelina y estearina, es descrita en la solicitud internacional de patente PCT/AU96/00370 (WO 97/00093).

Como será evidente a partir de los ejemplos presentados aquí, la variación de la identidad y/o la cantidad del(de los) agente(s) formador(es) de poros utilizada permite la manipulación del perfil de liberación del(de los) agente(s) activo(s) para adaptarse a usos terapéuticos particulares.

El excipiente estearina se encuentra preferentemente en una forma no cristalina. La estearina es aceite de palma parcialmente hidrogenado, que tiene, como ácidos grasos principales, C16:0 (45%) y C18:0 (53%). El punto de fusión de la estearina es de aproximadamente 60° C. Se cree que el uso de estearina como el excipiente contribuye al éxito de las formulaciones de acuerdo con la invención, ya que parece, sorprendentemente, que produce sólo una respuesta inflamatoria entre mínima y moderada en un receptor lo que resulta en la encapsulación de la formulación dentro de una capa delgada de fibroblastos.

Las formulaciones de acuerdo con la invención pueden ser para administración a seres humanos y a otros animales seleccionados entre perros, gatos, otros animales domésticos y animales salvajes en cautiverio.

Típicamente, las formulaciones liberarán el(los) agente(s) activo(s), *in vitro*, en solución salina amortiguada con fosfato (PBS: pH 7,3, preparada disolviendo 8,00 g de cloruro de sodio, 1,00 g de fosfato de hidrógeno disódico anhidro, 0,40 g de fosfato de dihidrógeno sódico dihidratado (0,31 g si es anhidro), y 0,05 g de azida de sodio en 1 litro de agua desionizada), a 37° C a una velocidad de aproximadamente 2 - 350 µg / día durante al menos 7 días y hasta aproximadamente 2 años.

Además, las formulaciones típicamente existirán como una formulación de depósito por ejemplo en la forma de barras que pueden haber sido extruidas.

Las barras extruidas pueden ser cortadas en longitudes predeterminadas para la implantación mediante técnicas estándar, en un humano u otro animal. Como se apreciará fácilmente, la longitud de la varilla determinará la velocidad y la dosis del(de los) agente(s) activo(s). A diferencia de la implantación de barras más largas barras, se puede implantar más de una varilla en cada humano u otro animal. También se hace referencia a la inyección de una suspensión de material formulado en partículas tal como perlas que fluyen libremente para suministrar el(los) agente(s) activo(s) a la velocidad y dosis deseados.

Las formulaciones para administración como perlas que fluyen libremente y / o implantes, en particular a los perros, se pueden producir de la siguiente manera:

Se mezclan estearina (suministrada en forma de perlas que fluyen libremente de 1 mm o menos de diámetro elaboradas por Vandenberg Foods) y el agente formador de poros. Se puede añadir entonces el agente activo y mezclarlos perfectamente en el excipiente y la mezcla del agente formador de poros. Este material puede entonces ser utilizado para la inyección. Alternativamente, la mezcla puede ser transferida al depósito de una extrusora de

pistón que tiene adjunta una boquilla de 1 mm y se equilibra a 55° C (u otra temperatura suficiente para ablandar la estearina). Después de colocar el pistón, se aplica presión (40 psi) hasta que el producto comienza a extrudir. En este punto se puede disminuir la presión y se permite que el producto alcance los 55° C (u otra temperatura suficiente para ablandar la estearina). El producto puede entonces ser extrudido, por ejemplo, a una tasa de 3 g durante un período de 30 segundos. El extrudido resultante se deja enfriar y luego se rompe y se extrude nuevamente a través de una boquilla de 1 mm para asegurar uniformidad de contenido en toda la mezcla. La boquilla de 1 mm puede ser reemplazada a continuación por una boquilla de 2,3 mm de diámetro y el producto extruido (utilizando el mismo procedimiento de equilibrio de la temperatura de equilibrio antes de la extrusión). Después de enfriar las barras largas producidas se pueden seccionar en longitudes del peso requerido y las longitudes seccionadas esterilizadas por medio de irradiación gamma.

Alternativamente, las formulaciones para administración como bioimplantes, particularmente para los perros, se pueden producir por medio de:

la mezcla de la estearina y del agente formador de poros. Se puede añadir luego el agente activo y se mezclan completamente en el excipiente y la mezcla del agente formador de poros. La mezcla puede entonces ser transferida al cilindro de una extrusora que tiene unida una boquilla de 2,3 mm y que ha sido equilibrada a una temperatura suficiente para ablandar la estearina. Se enciende la extrusora y el producto empieza a extrudir y el material extrudido se corta a la longitud apropiada. La longitud seccionada puede ser esterilizada terminalmente.

Además, en la preparación de formulaciones de acuerdo con la presente invención, especialmente donde al menos un agente activo es un péptido(s), polipéptido(s) o proteína(s), se prefiere que al menos un agente activo sea pretratado en primer lugar con un procedimiento que comprende al menos dos etapas de liofilización. Tales etapas de liofilización pueden llevarse a cabo de acuerdo con cualquiera de los métodos comúnmente conocidos para la liofilización de materiales proteicos. Se prefiere, sin embargo, que el(los) agente(s) activo(s) sea(n) liofilizado(s) a partir de una solución del 5 - 50% (más preferiblemente, 5 - 15%) (p/p) del(de los) agente(s) activo(s) en un disolvente adecuado (por ejemplo una solución de alcohol, tal como de etanol en agua al 30% (p/p)). El(los) agente(s) activo(s) liofilizado(s) puede(n) ser luego disuelto(s) nuevamente u homogenizado(s) en un disolvente adecuado (por ejemplo 25 - 75% (p/p) en una solución diluida de ácido débil tal como 1 - 5% (p/p) de ácido acético en agua) y posteriormente liofilizado(s) de nuevo. De este modo, la liofilización del(de los) agente(s) activo(s) puede comprender las etapas de:

- (i) formar una solución al 5 - 50% (p/p) del(de los) agente(s) activo(s),
- (ii) liofilizar dicha solución de la etapa (i),
- (iii) formar una solución al 25 - 75% (p/p) u homogeneizado de dicho agente(s) activo(s) liofilizado(s), y
- (iv) liofilizar dicha solución o homogeneizado de la etapa (iii).

Al término "con base en el ingrediente activo" se le da el significado habitual en el arte. Es decir, se utiliza para indicar que la cantidad en % (p/p) del agonista o análogo del péptido presente en una formulación se basa en el peso seco del agonista o análogo del péptido.

Los términos "comprende", "incluye" y "que comprende o incluye" como se usan en toda la memoria descriptiva se refieren a la inclusión de una etapa establecida, componente o característica o grupo de etapas, componentes o características con o sin la inclusión de una etapa, componente o característica adicional o grupo de etapas, componentes o características.

La invención será describirá adicionalmente en adelante por referencia a los siguientes ejemplos no limitantes y figuras acompañantes.

Breve descripción de las figuras acompañantes

La Figura 1 presenta un gráfico que muestra los perfiles de liberación diaria promedio *in vitro* de tres barras de 100 mg de cada una de las formulaciones:

- (I) 6% de deslorelina, 2% de lisina y la estearina necesaria; y
- (II) 6% de deslorelina, 5% de lisina y la estearina necesaria.

El gráfico demuestra una liberación inicial rápida del agente activo y, a continuación una liberación continuada que se extiende durante un período prolongado (110 días).

La Figura 2 presenta un gráfico que muestra el perfil de liberación diaria promedio *in vitro* de tres barras de 100 mg de cada una de las formulaciones:

- (III) 6% de deslorelina, 2% de sulfato de sodio y la estearina necesaria; y
- (IV) 6% de deslorelina, 5% de sulfato de sodio y la estearina necesaria.

El gráfico demuestra que se logró una mayor liberación inicial rápida de deslorelina (534 μg frente a 438 μg) utilizando 5% de sulfato de sodio como el agente formador de poros. Después de la liberación inicial rápida (terminada alrededor del día 10), la tasa de liberación era aproximadamente de 10 - 2 μg / día durante los próximos 95 días para ambas formulaciones.

La Figura 3 presenta un gráfico que muestra el perfil de liberación diaria promedio *in vitro* de tres barras de 100 mg de cada una de las formulaciones:

(V) 6% de deslorelina, 2% de hidroxipropil metil celulosa (HPMC) y la estearina necesaria; y

(VI) 6% de deslorelina, 5 % de hidroxipropil metil celulosa (HPMC) y la estearina necesaria.

El gráfico demuestra que una liberación rápida inicial mucho mayor de deslorelina (685 μg frente a 403 μg) se consigue utilizando 5% de HPMC como agente formador de poros. Después de la liberación rápida inicial (terminada alrededor del día 10), la tasa de liberación era aproximadamente de 10 - 2 μg / día durante los próximos 95 días para ambas formulaciones.

La Figura 4 presenta un gráfico que muestra el perfil de liberación diaria promedio *in vitro* de tres barras de 100 mg de cada una de las formulaciones:

(VII) 6% de deslorelina, 2% de glucosa y la estearina necesaria; y

(VIII) 6% de deslorelina, 5% de glucosa y la estearina necesaria.

El gráfico demuestra que una liberación rápida inicial mucho mayor de deslorelina (790 μg frente a 403 μg) se consigue utilizando 5% de glucosa como agente formador de poros. Después de la liberación rápida inicial (terminada alrededor del día 10), la tasa de liberación era aproximadamente de 50 - 2 μg /día durante los próximos 95 días para ambas formulaciones.

La Figura 5 presenta un gráfico que muestra el perfil de liberación diaria promedio *in vitro* de tres barras de 100 mg de cada una de las formulaciones:

(IX) 6% de somatostatina, 0% de acetato y la estearina necesaria;

(X) 6% de somatostatina, 3% de acetato y la estearina necesaria;

(XI) 6% de somatostatina, 5% de lisina y la estearina necesaria; y

(XII) 6% de somatostatina, 10% de lisina y la estearina necesaria.

El gráfico demuestra que una mayor liberación rápida inicial de somatostatina se logró utilizando lisina en vez de acetato de sodio como el agente formador de poros. Después de la liberación rápida inicial (terminada alrededor del día 2), la tasa de liberación en todos los casos se desaceleró y se estabilizó el día 7.

La Figura 6 presenta un gráfico que muestra el perfil de liberación diaria promedio *in vitro* de tres barras de 100 mg de cada una de las formulaciones:

(XIII) 6% de naltrexona (NX), 0% de agente formador de poros y la estearina necesaria;

(XIV) 6% de naltrexona (NX), 3% de acetato y la estearina necesaria;

(XV) 6% de naltrexona (NX), 5% de lisina y la estearina necesaria; y

(XVI) 6% de naltrexona (NX), 10% de lisina y la estearina necesaria.

El gráfico demuestra que una liberación sostenida gradual de naltrexona fue lograda por todas las formulaciones después de 23 días de ensayos, aunque la liberación diaria promedio fue baja cuando no se incluyó ningún agente formador de poros.

La Figura 7 presenta un gráfico que muestra los perfiles de liberación diaria promedio *in vitro* de tres barras de 100 mg de cada una de las formulaciones:

(XVII) 6% de lisinopril, 0% de acetato de sodio y la estearina necesaria;

(XVIII) 6% de lisinopril, 3% de acetato de sodio y la estearina necesaria;

(XIX) 6% de lisinopril, 5% de lisina y la estearina necesaria; y

(XX) 6% de lisinopril, 10% de lisina y la estearina necesaria.

El gráfico demuestra que, tras una liberación inicial rápida (terminada aproximadamente el día 1) se logró una liberación sostenida gradual de lisinopril por todas las formulaciones después de 25 días de ensayos, aunque la liberación diaria promedio de este período de liberación sostenida fue baja en el caso de la formulación XVII (es decir, 0% del agente formador de poros).

La Figura 8 presenta un gráfico que muestra el perfil de liberación diaria promedio *in vitro* de tres barras de 100 mg de cada una de las formulaciones:

(XXI) 6% de la hormona que libera tirotropina (TRH), 0% de acetato y la estearina necesaria;

(XXII) 6% de la hormona que libera tirotropina (TRH), 3% de acetato y la estearina necesaria;

(XXIII) 6% de la hormona que libera tirotropina (TRH), 5% de lisina y la estearina necesaria; y

(XXIV) 6% de la hormona que libera tirotropina (TRH), 10% de lisina y la estearina necesaria.

El gráfico demuestra que, tras una liberación inicial muy rápida, se logró una liberación sostenida gradual de TRH con las formulaciones XXII, XXIII y XXIV, durante el período de 28 días del ensayo. Donde no se incluyó ningún agente formador de poros, no se observó una liberación adicional de TRH después del día 1.

La Figura 9 proporciona un gráfico que muestra los perfiles de liberación diaria promedio *in vitro* de tres barras de 100 mg de cada una de las formulaciones:

(XXV) 6% de deslorelina, 3% de acetato de sodio y la estearina necesaria.

El gráfico demuestra que se logró una liberación sostenida de deslorelina después de más de 110 días.

Ejemplo

Las formulaciones que contienen deslorelina y lisina

Las formulaciones I y II (detalladas más arriba) se prepararon de la siguiente manera:

Se mezclaron manualmente estearina (suministrada en forma de perlas que fluyen en forma libre de 1 mm o menos de diámetro elaboradas por Quest International Pty Ltd (Países Bajos) y lecitina (suministrada en forma de un jarabe viscoso de color marrón oscuro de Lucas Myer (Alemania) utilizando una espátula en un vaso de precipitados pequeño. Se añadió luego la deslorelina (Bachem, Suiza) pretratada por medio del proceso de liofilización anteriormente descrito, y se mezclaron completamente en los excipientes. El material mezclado fue transferido al depósito de una extrusora de pistón que tiene adjunta una boquilla de 1 mm y se equilibra a 55° C. La presión de extrusión del pistón fue de 40 psi. Se unió el pistón y se aplicó presión hasta que el producto comenzó a extrudir. En este momento se retiró la presión y se permitió que el producto alcanzara los 55° C. El producto fue luego extrudido a una velocidad de 3 g durante un período de 30 segundos. El exudado resultante se dejó enfriar y luego se lo dividió y fue extrudido nuevamente a través de una boquilla de 1 mm. Se incluyó esta etapa para asegurar la uniformidad del contenido a través de toda la matriz. Se reemplazó luego la boquilla de 1 mm con una boquilla de 2,3 mm de diámetro. Se llevó a cabo el mismo procedimiento para equilibrar la temperatura del producto antes de la extrusión. El producto fue luego extruido y después de enfriar las barras largas producidas se seccionaron en longitudes del peso requerido.

La Figura 1 presenta los resultados de la liberación *in vitro* de la deslorelina con barras de 100 mg que contenían 6 mg de deslorelina. El ensayo implicó la inmersión de cada barra en contenedores separados con 1 ml de solución salina amortiguada con fosfato (PBS; como se describió anteriormente) colocados en un baño alterno de agua a 37° C. Se reemplazó la PBS en forma diaria y se analizó el contenido de deslorelina de la PBS con HPLC. La figura muestra que, después de una liberación rápida inicial de deslorelina, se logró una liberación sostenida durante un período prolongado (110 días). La tasa diaria promedio de liberación de deslorelina durante el período de liberación prolongado estaba dentro del rango de 50 - 2 µg / día.

Formulaciones que contienen deslorelina y sulfato de sodio

Se prepararon las formulaciones III y IV con sulfato de sodio (Ajax Chemicals, EUA) como el agente formador de poros de la misma forma como se describió anteriormente para las formulaciones de deslorelina / lisina.

La Figura 2 presenta los resultados de la liberación *in vitro* de deslorelina con barras de 100 mg que contienen 6 mg de deslorelina. La figura muestra que una mayor liberación inicial rápida de deslorelina (534 µg frente a 438 µg) se logró utilizando una concentración de 5% de sulfato de sodio en lugar de una concentración del 2%. Después de la liberación inicial rápida (terminada alrededor del día 10), la tasa de liberación fue aproximadamente de 10 - 2 µg / día durante los siguientes 95 días para ambas formulaciones.

Formulaciones que contienen deslorelina y HPMC

Las formulaciones V y VI se prepararon con hidroxipropil metil celulosa (HPMC) como el agente formador de poros en la misma forma como se describió anteriormente para formulaciones de deslorelina/lisina.

La Figura 3 presenta los resultados de la liberación *in vitro* de la deslorelina con barras de 100 mg que contienen 6 mg de deslorelina. La figura muestra que una liberación inicial rápida mucho mayor de deslorelina (685 µg frente a 403 µg) se consigue utilizando 5% de HPMC en lugar de 2% de HPMC. Después de la liberación inicial rápida (terminada alrededor del día 10), la tasa de liberación fue aproximadamente de 10 - 2 µg / día durante los siguientes 95 días para ambas formulaciones.

Formulaciones que contienen deslorelina y glucosa

Se prepararon las formulaciones VII y VIII con glucosa (Ajax Chemicals, EUA) como el agente formador de poros de la misma forma como se describió anteriormente para las formulaciones de deslorelina/lisina.

La Figura 4 presenta los resultados de la liberación *in vitro* de deslorelina con barras de 100 mg que contenían 6 mg de deslorelina. La figura muestra que una liberación inicial rápida mucho mayor de deslorelina (790 µg frente a 403 µg) se logró utilizando 5% de glucosa en lugar de 2% de glucosa como el agente formador de poros. Después de la liberación rápida inicial (terminada alrededor del día 10), la tasa de liberación fue aproximadamente de 50 - 2 µg / día durante los siguientes 95 días para ambas formulaciones.

Formulaciones que contienen somatostatina y acetato de sodio o lisina

Las formulaciones IX a XII se prepararon con acetato de sodio o lisina como el agente formador de poros de una forma similar a la descrita anteriormente para las formulaciones de deslorelina/lisina. La somatostatina se obtuvo de Bachem (Suiza).

La Figura 5 presenta los resultados de liberación *in vitro* de somatostatina con barras de 100 mg, que contenían 6 mg de somatostatina. La figura muestra que una mayor liberación inicial rápida de la somatostatina se logró utilizando lisina en vez de acetato de sodio como el agente formador de poros.

Formulaciones que contienen naltrexona y acetato de sodio o lisina

Las formulaciones XIII a XVI se prepararon con acetato de sodio o lisina como el agente formador de poros de una forma similar a la descrita anteriormente para las formulaciones de deslorelina/lisina.

La Figura 6 presenta los resultados de la liberación *in vitro* de la naltrexona con barras de 100 mg de barras, que contenían 6 mg de naltrexona. La figura muestra que una liberación sostenida gradual de naltrexona fue lograda por todas las formulaciones después de 23 días de ensayo, aunque la liberación diaria promedio fue baja cuando no se incluyó ningún agente formador de poros.

Formulaciones que contienen lisinopril y acetato de sodio o lisina

Las formulaciones XVII a XX se prepararon con acetato de sodio o lisina como el agente formador de poros de una forma similar a la descrita anteriormente para las formulaciones de deslorelina/lisina. El lisinopril se obtuvo de Sigma Chemical Co. (EUA).

La Figura 7 presenta los resultados de la liberación de lisinopril *in vitro* a partir de barras de 100 mg, que contenían 6 mg de lisinopril. La figura muestra que, tras una liberación inicial rápida (terminada aproximadamente en el día 1) una liberación sostenida gradual de lisinopril fue lograda por todas las formulaciones después de 25 días de análisis, aunque la liberación diaria promedio de este período de liberación sostenida fue baja en el caso de formulación XVII que no contenía ningún agente formador de poros.

Formulaciones que contiene TRH y acetato de sodio o lisina

Las formulaciones XXI a XXIV, se prepararon con acetato de sodio o lisina como el agente formador de poros de una forma similar a la descrita anteriormente para las formulaciones de deslorelina/lisina. La TRH se obtuvo de Sigma Chemical Co. (EUA).

La Figura 8 presenta los resultados de la liberación *in vitro* de la TRH a partir de barras de 100 mg, que contenían 6 mg de la TRH. La figura muestra que, tras una liberación inicial muy rápida, se logró una liberación sostenida gradual de la TRH con las formulaciones XXII, XXIII y XXIV, después del período de 28 días del análisis. Donde no se incluyó ningún agente formador de poros, no se observó una liberación adicional de TRH después del día 1.

Formulaciones que contienen deslorelina y acetato de sodio

La formulación XXV se preparó con acetato de sodio como el agente formador de poros de la misma forma como se describió anteriormente para las formulaciones de deslorelina/lisina.

La Figura 9 presenta los resultados de la liberación *in vitro* de deslorelina con barras de 6 mg. La figura muestra que se logró una liberación sostenida de deslorelina de más de 110 días.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación farmacéutica y/o veterinaria sólida que puede ser implantada que contiene 2 - 30% (p / p) (con base en el ingrediente activo) de al menos un agente activo, que tiene un coeficiente de repartición logarítmico octanol/agua (log P) en el rango de 0,5 a -3,0, 0,5 - 20% (p / p) de un agente soluble en agua formador de poros seleccionado entre sales inorgánicas, sales orgánicas, azúcares, amino azúcares, aminoácidos, péptidos, proteínas solubles en agua, vitaminas solubles en agua y combinaciones de los mismos, y la estearina necesaria; en donde dicha estearina es un aceite de palma parcialmente hidrogenado que incluye como ácidos grasos principales, C16:0 (45%) y C18:0 (53%).
- 10 2. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la formulación comprende 5 - 10% (p / p) (con base en el ingrediente activo) de al menos un agente activo, 1,0 - 10,0% (p / p) de un agente formador de poros y la estearina necesaria.
- 15 3. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la formulación comprende 5 - 10% (p / p) (con base en el ingrediente activo) de al menos un agente activo, 2,0 - 5,0% (p / p) de un agente formador de poros y la estearina necesaria.
- 20 4. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en donde al menos un agente activo se selecciona a partir de péptidos, polipéptidos, proteínas y compuestos de ácido nucleico.
5. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en donde al menos un agente activo se selecciona a partir de agonistas de la GnRH.
- 25 6. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el(los) agonista(s) de la GnRH se selecciona(n) a partir de deslorelina, eulexina, goserelina, leuprolida, triptorelina, meterelina, buserelina, histrelina, nafarelina, lutrelina y leuprorelina.
- 30 7. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en donde al menos un agente activo se selecciona a partir de antagonistas de la GnRH.
8. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el antagonista de la GnRH se selecciona a partir de ramorelix, teverelix, cetorelix, ganirelix, alanex y abarelix.
- 35 9. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en donde al menos un agente activo se selecciona a partir de somatostatina-14, ciclopéptidos de octreótido, lanreótido y angiopeptina.
- 40 10. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en donde al menos un agente activo es un hipolipemiente se selecciona de cerevastatina, mevastatina, simvastatina, pravastatina y lovastatina.
11. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en donde al menos un agente activo se selecciona a partir de ciclosporinas.
- 45 12. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la ciclosporina es ciclosporina A.
13. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en donde al menos un agente activo se selecciona a partir de inhibidores de la enzima que convierten angiotensina.
- 50 14. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el inhibidor de la enzima que convierte angiotensina se selecciona a partir de captopril, enalapril, trandolaprilato, perindoprilato, quinaprilato, fasidotril, omapatrilato y lisinopril.
15. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en donde al menos un agente activo se selecciona a partir de calcitoninas.
- 55 16. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la calcitonina se selecciona a partir de calcitonina humana, calcitonina de salmón y calcitonina porcina.
- 60 17. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en donde al menos un agente activo es un antagonista de la sustancia P seleccionada a partir de Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂, Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂, Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂, Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂, Phe-Gly-Leu-Met-NH₂ y Gly-Leu-Met-NH₂.
- 65 18. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en donde al menos un agente activo se selecciona a partir de agentes analgésicos.

19. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el agente analgésico se selecciona a partir de morfina, levorfanol, meperidina, bupivacaína, lidocaína, etidocaína y mepivacaína.
- 5 20. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en donde al menos un agente activo se selecciona a partir de antagonistas opiáceos.
21. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el antagonista opiáceo se selecciona a partir de naltrexona, naloxona y metadona.
- 10 22. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en donde al menos un agente activo se selecciona a partir de agentes antidepresivos.
23. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el agente antidepresivo se selecciona a partir de venlafaxina, triflupromazina, metotrimoprazina, prometazina, buspirona, gepirona y la fluoxetina.
- 15 24. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en donde al menos un agente activo se selecciona a partir de agentes antiinflamatorios no esteroideos.
- 20 25. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 24, en donde al menos un agente activo es naproxeno, indometacina sódica, sulindac, tolmetina, acetaminofeno, zomepirac, ácido mefenámico, fenoprofeno, ácido flufenámico, fenilbutazona, flurbiprofeno, ketoprofeno y axsaina.
- 25 26. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en donde al menos un agente activo se selecciona a partir de paroxetina, antagonistas de galanina, activina, fragmentos de inhibina, hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y variantes y fragmentos de los mismos, hormona de crecimiento, eritropoyetina (EPO), antagonistas de la endotelina, leptina, hormona liberadora de tirotrópina (TRH), y teofilina.
- 30 27. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en donde al menos un agente activo se selecciona a partir de antígenos de vacuna y ADN que codifica antígenos de vacuna.
28. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde al menos un agente activo tiene un coeficiente de repartición logarítmico octanol/agua (log P) en el rango de 3,0 a -3,0.
- 35 29. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde al menos un agente activo tiene un coeficiente de repartición logarítmico octanol/agua (log P) en el rango de 1,0 a -3,0.
- 40 30. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente formador de poros se selecciona a partir de lisina, sulfato de sodio, acetato de sodio, glucosa e hidroxipropil metilcelulosa (HPMC).
31. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos un agente activo, es liberado *in vitro* en solución salina amortiguada con fosfato, tal como se describió aquí anteriormente, a 37° C a una velocidad de 2 µg - 1,5 mg / día durante al menos 7 días.
- 45 32. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la formulación está en la forma de perlas que fluyen libremente o barras.
33. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos un agente activo ha sido pretratado con un proceso que comprende al menos dos etapas de liofilización.
- 50 34. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 33, en donde el proceso de pretratamiento comprende las etapas de:
 - (i) formar una solución al 5 - 50% (p / p) del(de los) agente(s) activo(s),
 - 55 (ii) la liofilización de dicha solución de la etapa (i),
 - (iii) formar una solución al 25 - 75% (p / p), solución u homogenizado de dicho(s) agente(s) activo(s) liofilizado(s), y
 - (iv) la liofilización de dicha solución u homogenizado de la etapa (iii).
- 60 35. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición en un humano u otro animal.

FIGURA 1

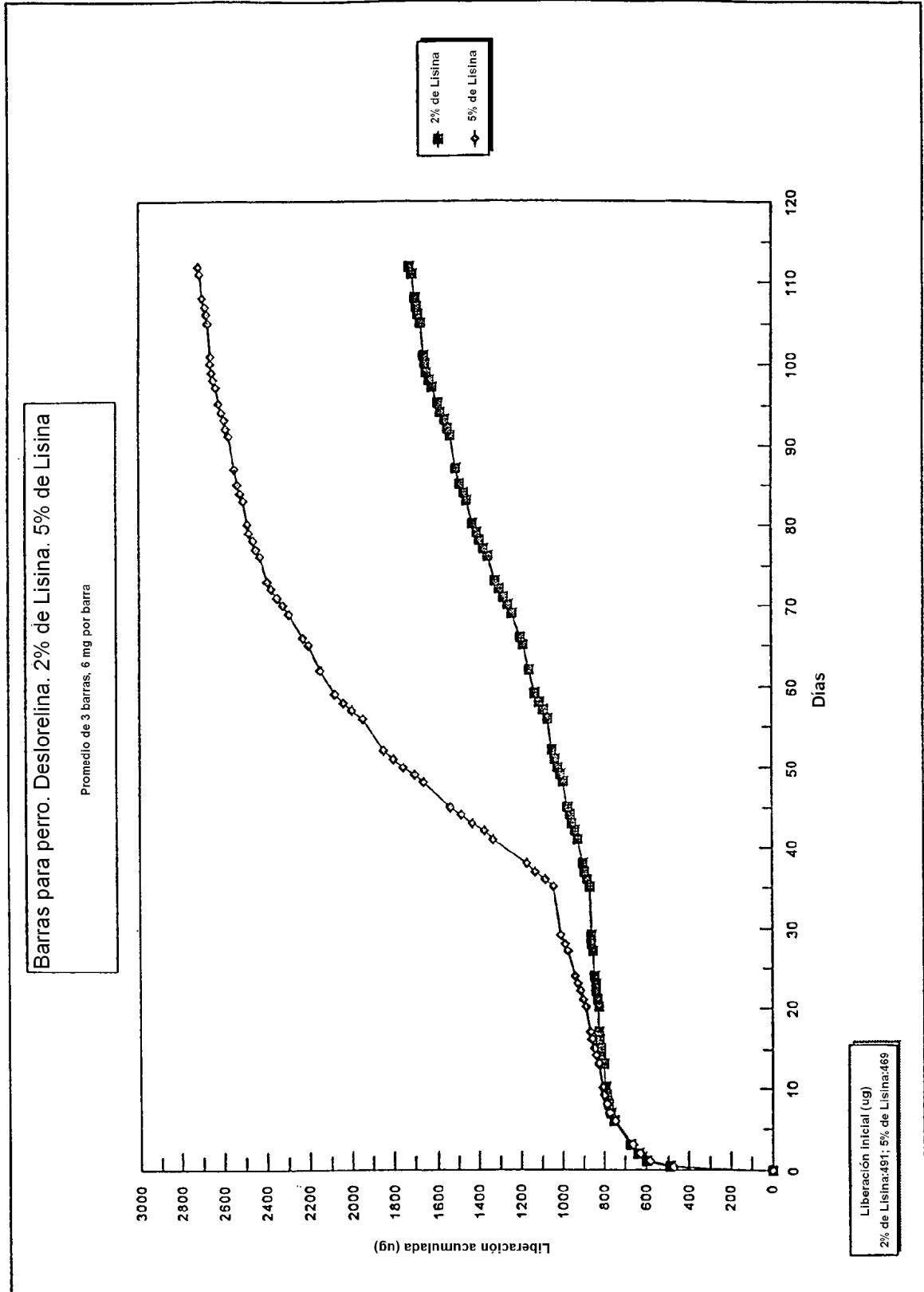


FIGURA 2

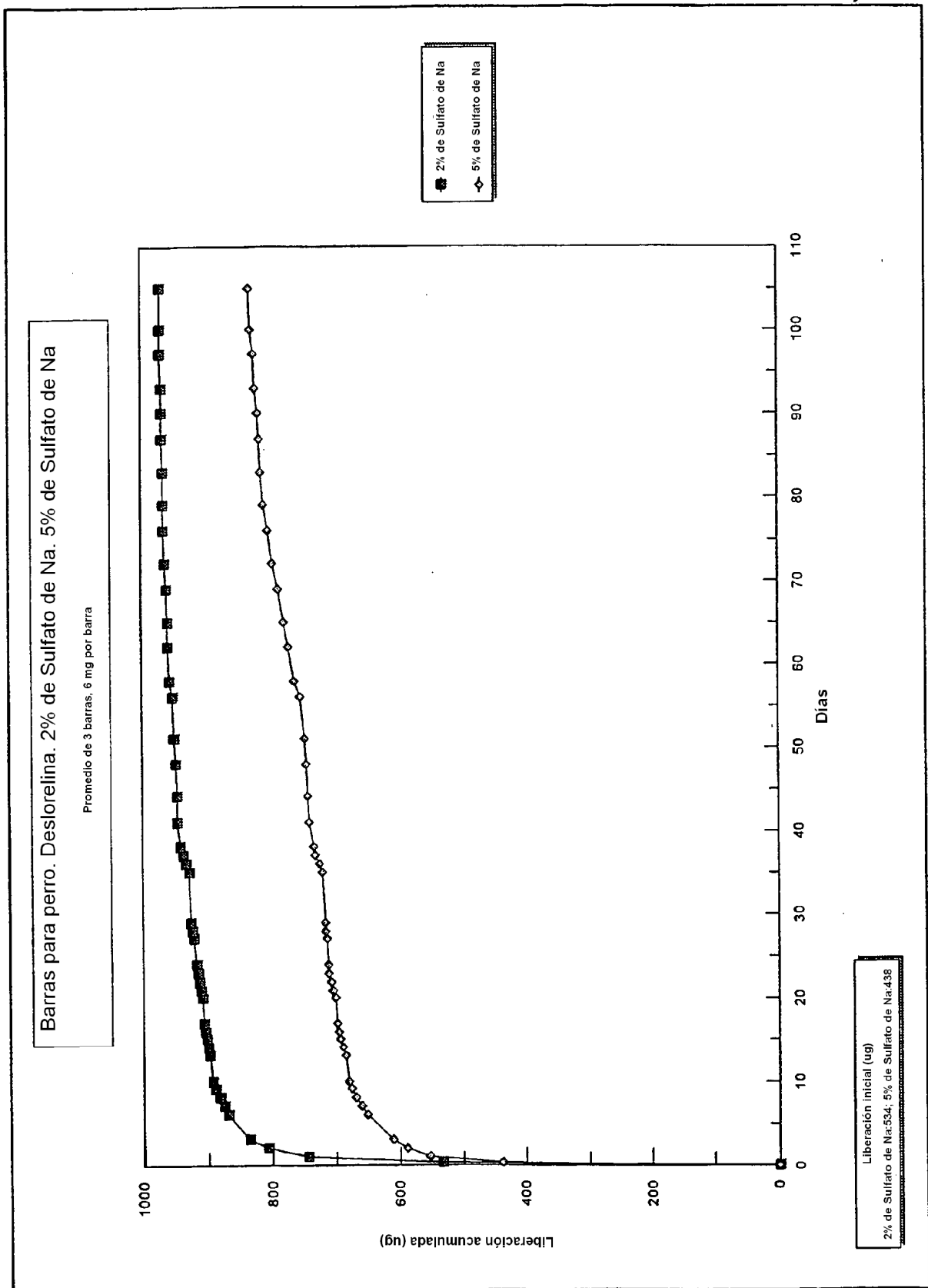


FIGURA 3

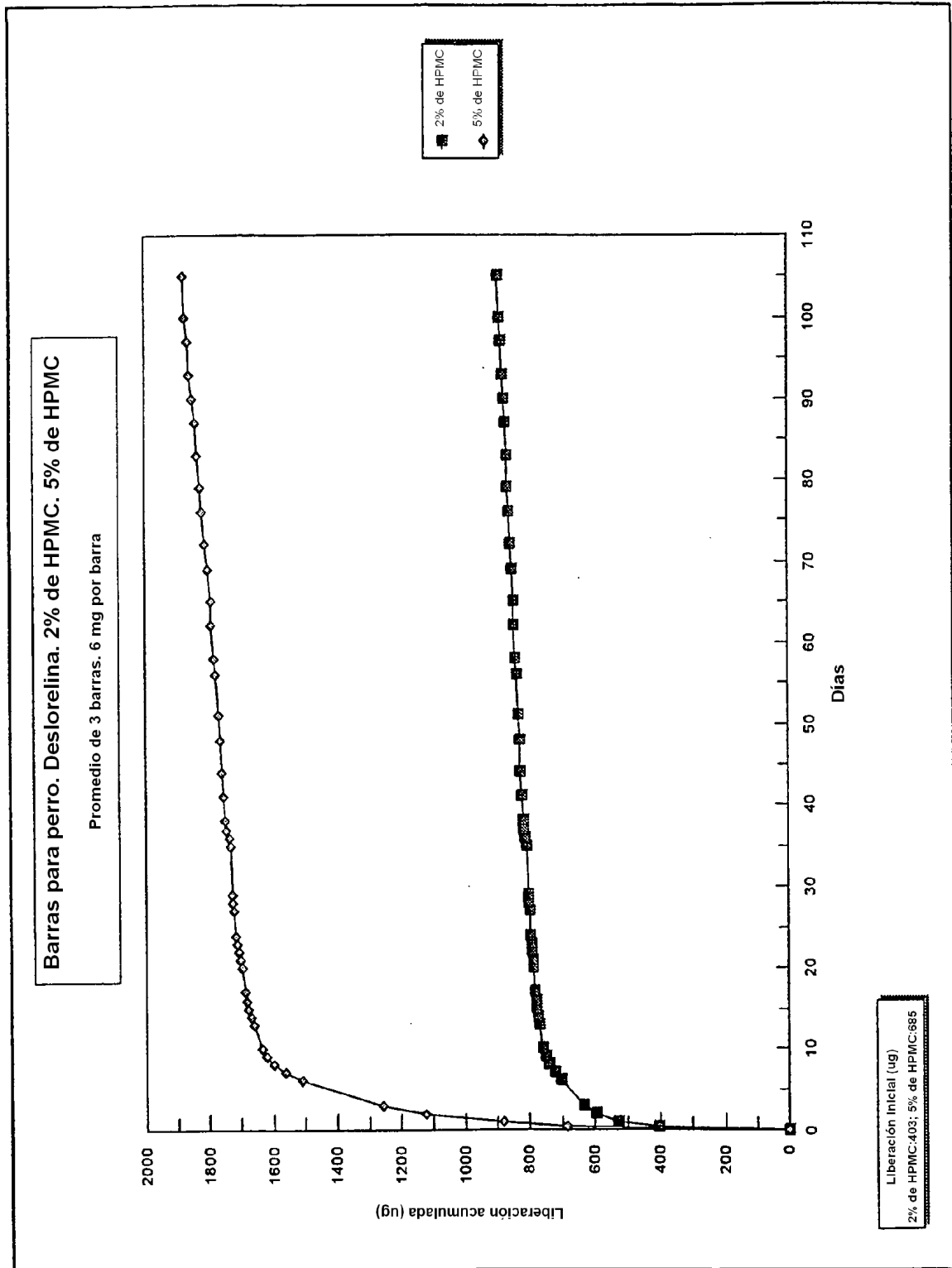


FIGURA 4

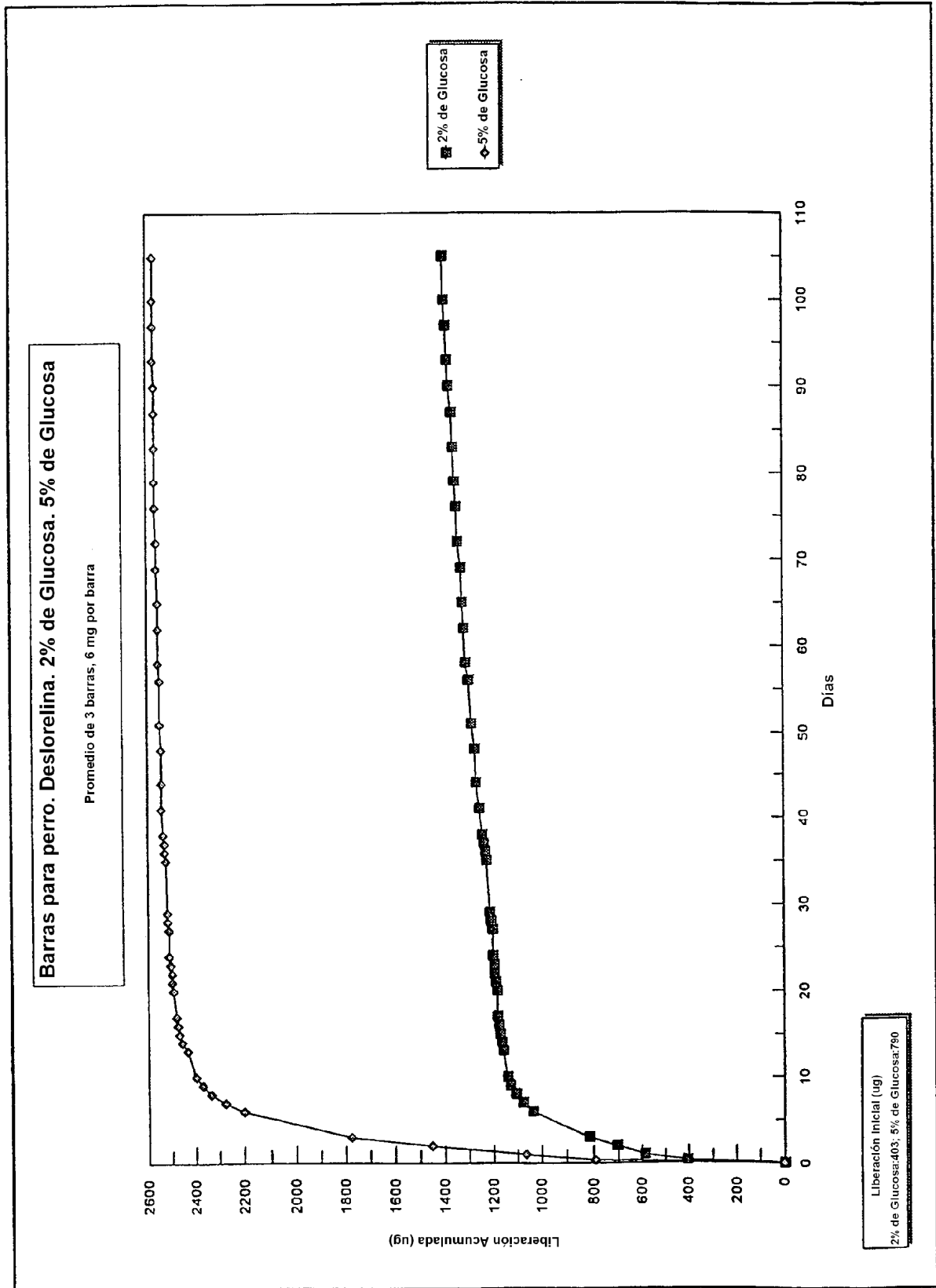


FIGURA 5

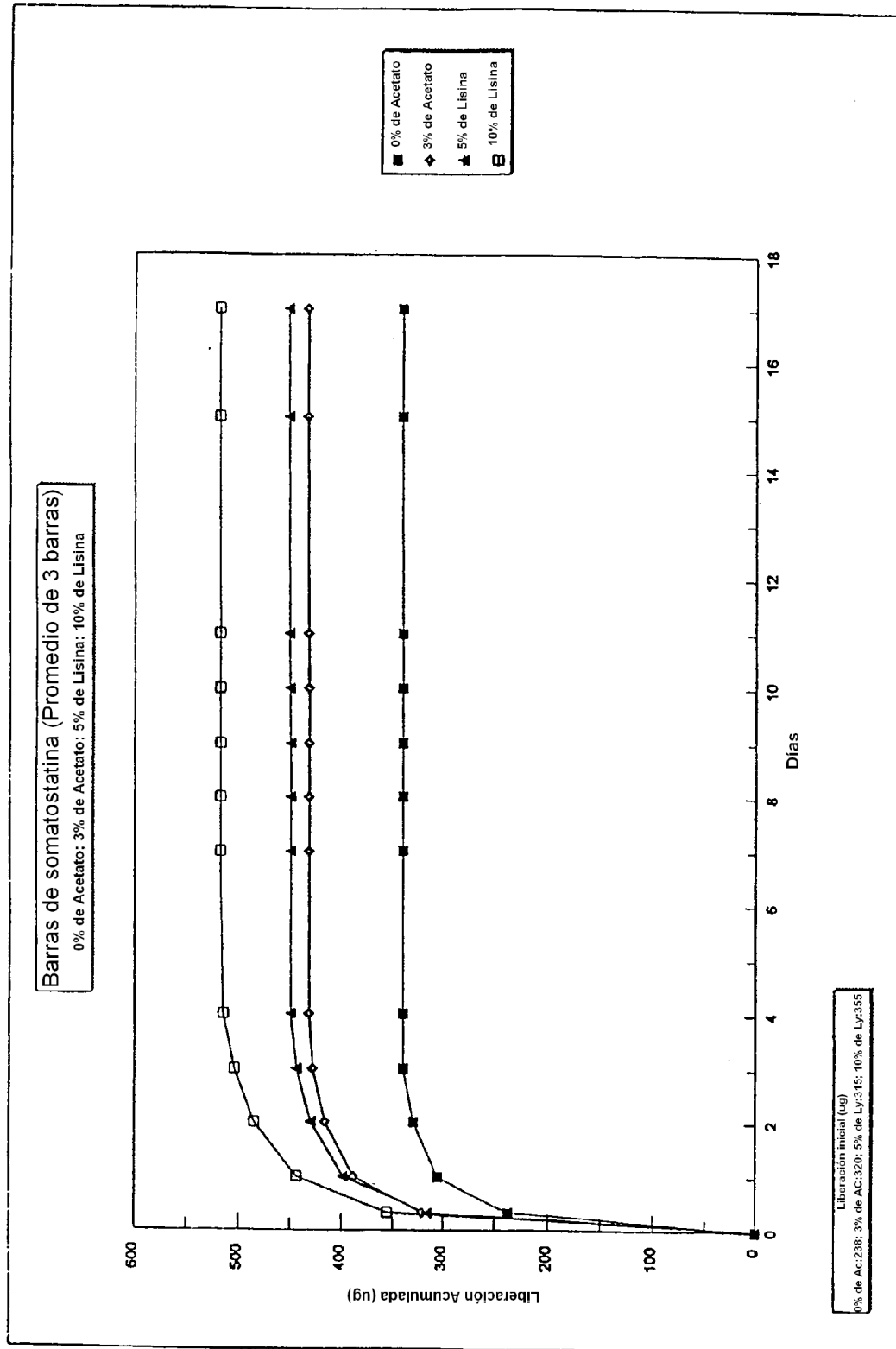


FIGURA 6

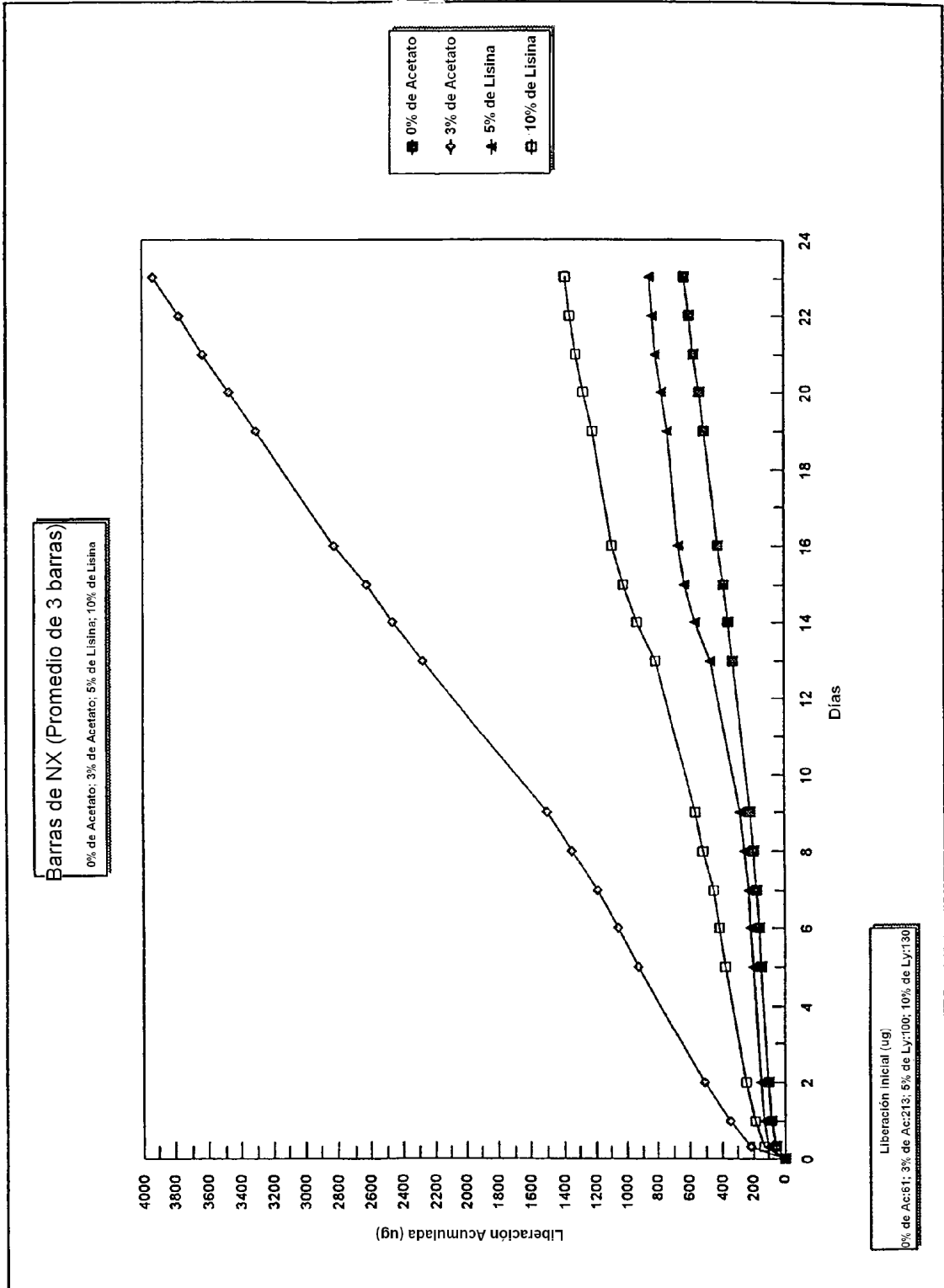


FIGURA 7

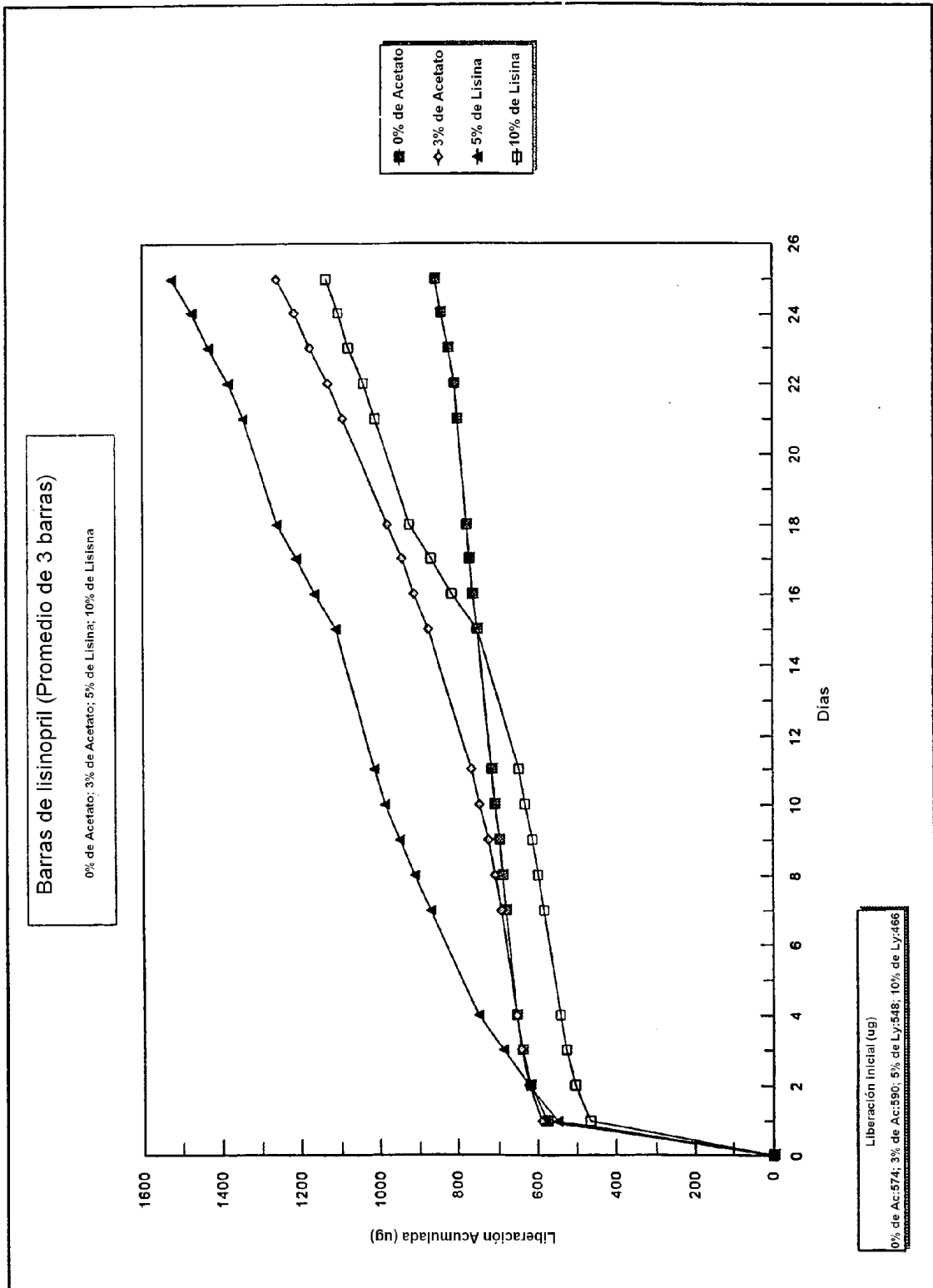


FIGURA 8

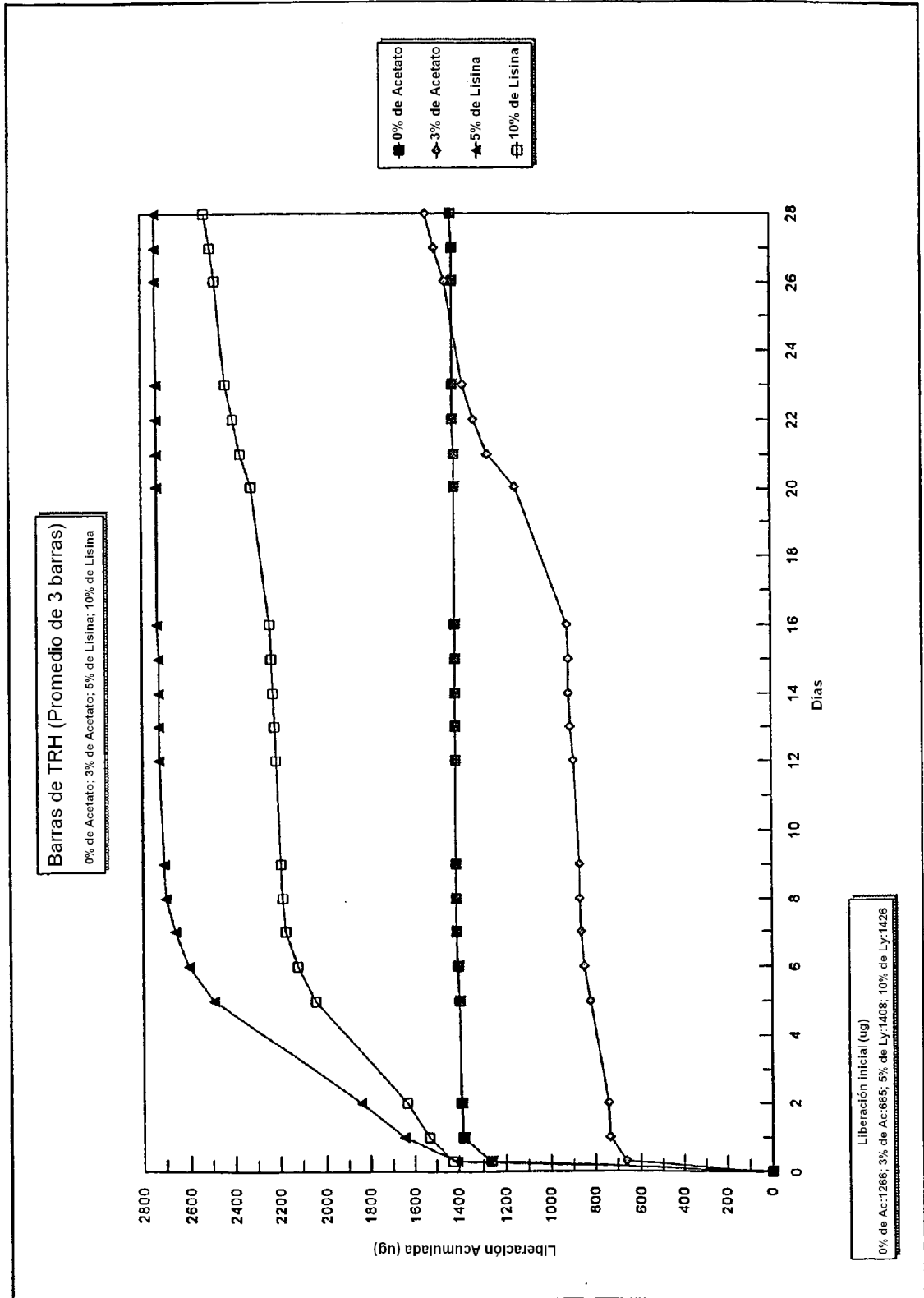


FIGURA 9

