

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 645**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 38/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2006 E 06744133 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013 EP 1888031**

54 Título: **Formulaciones de análogos de GLP-1**

30 Prioridad:

06.06.2005 WO PCT/GB2005/002217

09.12.2005 WO PCT/GB2005/004752

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

02.04.2013

73 Titular/es:

**CAMURUS AB (100.0%)
IDEON, GAMMA 1, SOLVEGATAN 41
223 70 LUND, SE**

72 Inventor/es:

**JOABSSON, FREDRIK;
JOHNSSON, MARKUS y
TIBERG, FREDRIK**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 399 645 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 GLP-1.

La presente invención se refiere a precursores de formulaciones (preformulaciones) para la generación *in situ* de composiciones para la liberación controlada de agentes activos, tales como el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y/o análogos del mismo, y a métodos de tratamiento con tales formulaciones. En particular, la invención se refiere a preformulaciones de componentes anfífilos y al menos un GLP-1 o un agente activo análogo para aplicación parenteral, que experimentan una transición de fases después de la exposición a fluidos acuosos, tales como corporales, formando de esta manera una matriz de liberación controlada.

Muchos agentes bioactivos que incluyen productos farmacéuticos, nutrientes, vitaminas y otros, tienen una "ventana funcional". Es decir, hay un intervalo de concentraciones por encima del cual se puede observar que estos agentes proporcionan cierto efecto biológico. Cuando la concentración en la parte apropiada del cuerpo (por ejemplo, localmente o tal como se demuestra mediante la concentración en suero) desciende por debajo de un cierto nivel, no se puede atribuir ningún efecto beneficioso al agente. Análogamente, generalmente hay un nivel de concentración por encima del cual no se obtiene ningún beneficio adicional al aumentar la concentración. En algunos casos, el aumento de la concentración por encima de un nivel determinado da lugar a efectos no deseables o incluso peligrosos.

Algunos agentes bioactivos tienen una semivida biológica prolongada y/o una amplia ventana funcional y, por tanto, se pueden administrar ocasionalmente, manteniendo una concentración biológica funcional a lo largo de un período de tiempo sustancial (por ejemplo, desde 6 horas a varios días). En otros casos, la tasa de eliminación 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 continuas) de cantidades pequeñas. Esto puede ser particularmente difícil cuando son deseables o necesarias vías de administración no orales (por ejemplo, administración parenteral), ya que la autoadministración puede ser complicada y, por tanto, causar molestias y/o poca colaboración del paciente. En estos casos, sería ventajoso que una administración única proporcionara el agente activo a un nivel terapéutico a lo largo del período completo durante el cual es necesaria la actividad.

El péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) es una potente hormona glucorreguladora que se libera desde las células L intestinales a la circulación, como respuesta a la ingestión de nutrientes y a estímulos neurales y endocrinos. Estructuralmente, el GLP-1 es un péptido de 37 aminoácidos con un PM de 4,2 KDa, que tiene una secuencia altamente conservada entre diferentes especies.

El GLP-1 está implicado en la modificación de la homeostasis de la glucosa a través de acciones que incluyen la potenciación de la secreción de insulina estimulada con glucosa y la biosíntesis y la supresión de la secreción de glucagón, el vaciamiento gástrico y la ingesta de alimentos. La capacidad de GLP-1 para estimular la secreción de insulina e inhibir la liberación de glucagón, depende de la glucosa; por lo que el riesgo de hipoglucemia con una administración de GLP-1 es bajo. El GLP-1 también incrementa la masa de células beta en modelos preclínicos de diabetes, a través de mecanismos que incluyen la estimulación de la proliferación de células beta y la neogénesis y la inhibición de la apoptosis de células beta. Los estudios en animales y seres humanos indican que el GLP-1 también puede desempeñar un papel protector en el sistema cardiovascular.

Las acciones combinadas de GLP-1 han generado un interés considerable en el uso de este péptido como un agente terapéutico para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Sin embargo, el potencial terapéutico del GLP-1 natural está limitado por tener una semivida muy corta en plasma (menos de 2 minutos). Esto se debe tanto a una rápida inactivación a través de la enzima proteolítica dipeptidil peptidasa (DPP-IV) y el aclaramiento renal. Por consiguiente, se han desarrollado análogos de GLP-1 de acción prolongada y resistentes a DPP-IV para uso clínico, incluyendo exenatida (*Byetta*, Amylin-Lilly), liraglutida (Novo Nordisk), CJC-1131 (ConjuChem), AVE010 (Zealand Pharma - Sanofi-Aventis), LY548806 (Lilly) y TH-0318 (TheraTechnologies). Todos ellos son productos que se administran una o dos veces al día; un producto de exenatida de liberación controlada (una semana) (*Exenatida LAR* Alkermes-Amylin-Lilly) está actualmente en investigación clínica. Estos miméticos de GLP-1 se unen a receptores de GLP-1 con una afinidad similar y producen acciones biológicas idénticas a las del GLP-1 natural, pero son resistentes a la inactivación mediada con DPP-IV y al aclaramiento renal. Estos compuestos son capaces de ejercer más actividad sostenida similar a GLP-1 durante períodos de tiempo más largos *in vivo*. Un enfoque terapéutico alternativo para prolongar la acción del GLP-1 natural, es inhibir la actividad de DPP-IV, evitando de este modo la degradación de GLP-1. Varios agentes activos por vía oral que inhiben la actividad de DPP-IV, también se están evaluando para el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

Las estructuras y las secuencias de GLP-1 y algunos conocidos análogos se muestran a continuación, comenzando con dos formas naturales equipotenciales. Se utiliza un sistema simple para describir fragmentos y análogos de GLP-1. Por ejemplo, Arg³⁴-GLP-1(7-37) designa un análogo de GLP-1 obtenido formalmente a partir de GLP-1 mediante la eliminación de los residuos de aminoácidos números 1 a 6 y substituyendo el residuo de aminoácido de origen natural en la posición 34 (Lys) por Arg.

GLP-1(7-37) natural (humano):

His⁷-Ala-Glu-Gly¹⁰-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp¹⁵-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu²⁰-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala²⁵-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala³⁰-Trp-

Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly³⁷

Natural (humano):

GLP-1(7-36)amida

NovoNordisk (Liraglutida)

5 Arg³⁴Lys²⁶-(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil)))-GLP-1(7-37)

Conjuchem (CJC-1131)

D-Ala⁸Lys³⁷-(2-(2-(2-maleimidopropionamido(etoxi)etoxi)acetamida))-GLP-1(7-37)

Sanofi-Aventis/Zealand (AVE-010 (ZP10))

10 His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys

Eli Lilly (Exenatida)

His⁷-Gly-Glu-Gly¹⁰-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp¹⁵-Leu-Ser-Lys-Gln-Met²⁰-Glu-Glu-Glu-Ala-Val²⁵-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu³⁰-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro³⁷-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser

15 Tal y como se usa en la presente memoria, "GLP-1 natural" indica GLP-1(7-37) humano y/o GLP-1(7-36)amida humano y los términos "liraglutida", "CJC-1131", "AVE-010" y "exenatida" se utilizan para indicar los ingredientes activos respectivos anteriores, incluyendo sus sales fisiológicamente aceptables, ésteres y derivados, cuando el contexto lo permita.

20 Con respecto a la administración, trastornos tales como la diabetes de tipo-2 son permanentes, y cualquier régimen de tratamiento implicará típicamente una terapia a largo plazo, continua, durante períodos de meses o años. Las terapias actualmente disponibles con GLP-1 son típicamente inyectables que requieren la administración aproximadamente dos veces al día durante el período de tratamiento. En general, esto lo realizará el paciente mediante autoadministración. Puesto que inyecciones frecuentes durante un largo período de tiempo no son una estrategia de administración óptima, un objetivo evidente para los usuarios de GLP-1 es beneficiarse de formulaciones de liberación sostenida, de acción prolongada, que se podrían administrar con mucha menos frecuencia.

25 El único producto de GLP-1 con acción prolongada conocido por estar en desarrollo, es exenatida LAR, desarrollado gracias a la colaboración de Alkermes, Amylin y Lilly. Se utiliza el sistema de administración de Medisorb[®] de Alkermes que consiste en microesferas de polímeros biodegradables. El sistema de liberación comprende una formulación en microesferas de polímero poli(DL-lactida) (PDLL), suspendida en agua, que atrapa el análogo de GLP-1, exenatida.

30 Formulaciones de polímeros en microesferas se deben administrar generalmente por medio de una aguja de tamaño considerable, típicamente de calibre 20 o mayor. Esto es necesario, como resultado de la naturaleza de los sistemas de dosificación de polímeros utilizados que típicamente son suspensiones de polímeros. Evidentemente, sería una ventaja proporcionar un sistema de baja viscosidad, tal como una solución homogénea, una dispersión de partículas finas, o una fase L₂, que se pudiera administrar fácilmente a través de una aguja fina, reduciendo de este modo la
35 incomodidad del paciente durante el procedimiento. En el caso de la diabetes de tipo 2, esta comodidad en la administración es particularmente importante porque la mayoría de los pacientes tienen actualmente un régimen de autoadministración. Proporcionar una formulación de liberación sostenida con una duración de unos pocos días, pero en la que la administración es lo suficientemente compleja para requerir el tratamiento de un profesional sanitario, no será en todos los pacientes una ventaja sobre la autoadministración dos veces al día, y es probable que sea más
40 costosa. Proporcionar una formulación que aporta una duración suficientemente larga como para justificar la consulta de un profesional sanitario para la administración y/o una preparación que se puede autoadministrar, y reducir el tiempo de preparación de los profesionales sanitarios o de los pacientes antes de la administración real, son todas ellas cuestiones muy importantes.

45 Los polímeros de poli-lactato, poli-glicolato y poli-lactato-co-glicolato utilizados típicamente para degradar formulaciones de liberación lenta, y que se utilizan en el único producto conocido de liberación sostenida de GLP-1, también son la causa de una cierta irritación en al menos algunos pacientes. En particular, estos polímeros contienen típicamente una cierta proporción de impurezas de ácido acético, que puede irritar el sitio de inyección durante la administración. Cuando el polímero se descompone, el ácido láctico y el ácido glicólico son los productos de degradación, de manera que se causa una irritación adicional. Como resultado de los efectos combinados de la administración
50 con una aguja de gran calibre y el contenido en agentes irritantes, la molestia en el sitio de administración y la formación de tejido cicatricial conectivo son mayores de lo que sería deseable.

Desde el punto de vista de la administración de fármacos, las composiciones de depósito de polímeros generalmente tienen la desventaja de aceptar solo cargas relativamente bajas de fármaco y tener un perfil de liberación de "au-

mento brusco/retardo". La naturaleza de la matriz polimérica, especialmente cuando se aplica como una solución o un prepolímero, provoca un aumento brusco inicial de la liberación del fármaco cuando la composición se administra por primera vez. Esto es seguido por un periodo de liberación baja, mientras que comienza la degradación de la matriz, seguido finalmente por un incremento de la tasa de liberación hasta el perfil sostenido deseado. Este perfil de liberación con aumento brusco/retardo puede causar que la concentración *in vivo* de agente activo aumente bruscamente por encima de la ventana funcional inmediatamente después de la administración, y luego caiga de nuevo por debajo de la ventana funcional durante el período de retardo, antes de alcanzar una concentración funcional sostenida durante un período de tiempo. Evidentemente, desde un punto de vista funcional y toxicológico, este perfil de liberación rápida/retardo no es deseable y podría ser peligroso. También puede limitar la concentración en equilibrio, lo que puede ser debido al peligro de efectos adversos en el punto "máximo". La presencia de una fase de retardo, puede requerir además una dosificación suplementaria con inyecciones repetidas durante el período de puesta en marcha de un tratamiento de depósito, con el fin de mantener una dosis terapéutica, mientras que las concentraciones de agentes activos proporcionadas desde el depósito son subfuncionales.

Evidentemente, en el caso de análogos de GLP-1, es importante que el periodo "de aumento rápido", inmediatamente después de la administración, no sea tan pronunciado que cause una hipoglucemia en el sujeto. GLP-1 es mucho más seguro a este respecto que la insulina, pero ensayos clínicos de algunos análogos de GLP-1 han mostrado efectos hipoglucémicos con formulaciones de liberación no sostenida, y la dosis inyectada cuando una formulación se diseña para permanecer durante varias semanas, será proporcionalmente mayor. Por tanto, sería una ventaja considerable reducir al mínimo el efecto inmediato de "aumento rápido" después de la administración de una composición análoga de GLP-1.

La preparación de microesferas y suspensiones de PLGA es, además, una dificultad considerable con ciertos sistemas de depósito existentes. En particular, dado que las perlas son partículas, y los polímeros obstruyen las membranas, en general no se pueden filtrar de forma estéril y, además, dado que el copolímero de PLGA funde a aproximadamente 40°C, no se pueden tratar térmicamente para esterilizar. Como resultado, todo un proceso complejo de preparación se debe llevar a cabo con condiciones de esterilidad elevada.

Otras cuestiones con microesferas de polímeros biodegradables incluyen la reconstitución del complejo antes de la inyección y la estabilidad limitada durante el almacenamiento, debido a la agregación y a la degradación del sistema de administración y/o del agente activo.

Los presentes inventores han establecido ahora que proporcionando una preformulación que comprende ciertos componentes anfífilos, por lo menos un análogo de GLP-1 y un disolvente biológicamente tolerable, en una fase de baja viscosidad, tal como una solución molecular, se puede generar una preformulación abordando muchas de las deficiencias de las formulaciones de depósitos conocidas, y que se pueden aplicar para proporcionar un depósito de análogos de GLP-1. En particular, la preformulación es fácil de preparar, se puede filtrar de forma estéril, tiene baja viscosidad (lo que permite una administración sencilla y menos dolorosa, típicamente a través de una aguja fina), permite que se incorpore un nivel elevado de agente bioactivo (permitiendo, por lo tanto, potencialmente utilizar una menor cantidad de composición), requiere una inyección menos profunda y/o una forma una composición de depósito no laminar deseada *in vivo* que tiene un perfil de liberación controlable de "aumento rápido" o "sin aumento rápido". Las composiciones se forman también a partir de materiales no tóxicos, biotolerables y biodegradables, que se pueden administrar por vía i.m., o s.c., y son adecuados para la autoadministración.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona de este modo una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

- a) al menos un diacil lípido neutro y/o un tocoferol;
- b) al menos un fosfolípido;
- c) al menos un disolvente orgánico biocompatible, (preferiblemente que contiene oxígeno);
- d) al menos un análogo de GLP-1.

en donde la preformulación forma, o es capaz de formar, al menos una estructura en fase cristalina líquida después de establecer contacto con un fluido acuoso.

En una realización preferida, esta preformulación comprenderá 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) al menos un análogo de GLP-1;

en donde la preformulación forma, o es capaz de formar, al menos una estructura en fase cristalina líquida después

de la puesta en contacto con un fluido acuoso.

5 Generalmente, el fluido acuoso será un fluido corporal, particularmente un fluido extravascular, un fluido extracelular/líquido intersticial o plasma, y la preformulación formará una estructura en fase cristalina líquida cuando se ponga en contacto con dicho fluido (por ejemplo, *in vivo*). La preformulación de la invención generalmente no contiene ninguna cantidad significativa de agua antes de la administración.

En un segundo aspecto de la invención, se proporciona también un método de administración de un análogo de GLP-1 a un cuerpo humano o de un animal no humano (preferiblemente de mamífero), comprendiendo este método la administración parenteral (p. ej., i.m. o preferiblemente s.c.) de una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

- 10 a) al menos un diacil lípido neutro y/o un tocoferol;
 b) al menos un fosfolípido;
 c) al menos un disolvente orgánico biocompatible (preferiblemente que contiene oxígeno);
 d) al menos un análogo de GLP-1;

15 para formar al menos una estructura en fase cristalina líquida después de la puesta en contacto con un fluido acuoso *in vivo*, después de la administración. Preferiblemente, la preformulación administrada con este método es una preformulación de la invención, tal y como se describe en esta memoria.

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

- 20 a) al menos un diacil lípido neutro y/o un tocoferol;
 b) al menos un fosfolípido;
 c) al menos un disolvente orgánico biocompatible (preferiblemente que contiene oxígeno);
 d) al menos un análogo de GLP-1;
 a un fluido acuoso *in vivo*.

25 Preferiblemente, la preformulación administrada es una preformulación de la presente invención, tal y como se describe en esta memoria.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la formación de una preformulación adecuada para la administración de un agente bioactivo a un sujeto (preferiblemente mamífero), comprendiendo dicho procedimiento formar una mezcla de baja viscosidad de:

- 30 a) al menos un diacil lípido neutro y/o un tocoferol;
 b) al menos un fosfolípido;
 c) al menos un disolvente orgánico biocompatible (preferiblemente que contiene oxígeno);

35 y disolver o dispersar al menos un análogo de GLP-1 en la mezcla de baja viscosidad, o en al menos uno de los componentes a, b o c, antes de formar la mezcla de baja viscosidad. Preferiblemente, la preformulación así formada es una formulación de la invención, tal y como se describe en esta memoria.

En todavía otro aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de una mezcla de baja viscosidad de:

- 40 a) al menos un diacil lípido neutro y/o un tocoferol;
 b) al menos un fosfolípido;
 c) al menos un disolvente orgánico biocompatible (preferiblemente que contiene oxígeno);
 d) al menos un análogo de GLP-1;

en la preparación de una preformulación para uso en la administración mediante liberación sostenida de dicho análogo de GLP-1, en donde dicha preformulación es capaz de formar al menos una estructura en fase cristalina líquida, después de la puesta en contacto con un fluido acuoso.

45 La invención también proporciona el uso de una composición análoga de GLP-1, tal y como se describe en la presente memoria, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes, especialmente la diabetes

de tipo II, o para el tratamiento médico o cosmético del exceso de peso corporal y/o la obesidad. En el caso de tratamiento médico, la composición se administra típicamente a un sujeto que requiera un tratamiento médico (por ejemplo, que tiene diabetes, obesidad o exceso de peso corporal). En el caso de tratamiento cosmético, el sujeto puede que no tenga una necesidad médica identificable del tratamiento, pero, por ejemplo, puede tener un índice de masa corporal en el intervalo de ligeramente sobrepeso o normal superior, o normal, en donde el beneficio de una pérdida de peso es en gran parte cosmético o solo cosmético y no médico.

5

En todavía un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un sujeto mamífero humano o no humano, que tenga necesidad del mismo, con un análogo de GLP-1, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una preformulación que comprende una mezcla de viscosidad baja de:

- 10
- a) al menos un diacil lípido neutro y/o un tocoferol;
 - b) al menos un fosfolípido;
 - c) al menos un disolvente orgánico biocompatible (preferiblemente que contiene oxígeno);
 - d) al menos un análogo de GLP-1.

15

Preferiblemente, el método de tratamiento es un método para el tratamiento de al menos un trastorno seleccionado entre diabetes, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, exceso de peso corporal y obesidad.

La invención proporciona además un método de tratamiento que comprende la administración de una composición análoga de GLP-1, tal y como se describe en esta memoria, especialmente a un sujeto que la requiera. El método de tratamiento es particularmente para el tratamiento de la diabetes, especialmente la diabetes de tipo II.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de:

- 20
- a) al menos un diacil lípido neutro y/o un tocoferol;
 - b) al menos un fosfolípido;
 - c) al menos un disolvente orgánico biocompatible (preferiblemente que contiene oxígeno);
 - d) al menos un análogo de GLP-1;

25

en la preparación de un medicamento con una preformulación de baja viscosidad para uso en la formación *in vivo* de un depósito para el tratamiento de la diabetes de tipo I, la diabetes de tipo II, el exceso de peso corporal y/o la obesidad.

En todos los aspectos de la presente invención, los componentes a)-c) serán preferentemente:

- 30
- a) al menos un diacil lípido neutro y/o al menos un tocoferol;
 - b) al menos una fosfatidilcolina;
 - c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;

35

Las preformulaciones de la presente invención son muy ventajosas porque son estables durante un almacenamiento prolongado en su forma de "lista para la administración" final. Por ello, se pueden proveer sin problemas para administrar, ya sea a través de profesionales sanitarios o los pacientes o sus cuidadores, que no tienen por qué ser profesionales sanitarios con formación completa y pueden no tener la experiencia o la capacidad para preparar preparaciones complejas. Esto es particularmente importante en enfermedades de larga duración, de efecto lento, tales como la diabetes.

40

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un dispositivo desechable para la administración (que también incluye un componente de dispositivo) cargado previamente con una dosis medida de una preformulación de la presente invención. Dicho dispositivo contendrá típicamente una dosis única lista para la administración, y generalmente estará envasado de forma estéril, de manera que la composición se almacena dentro del dispositivo hasta la administración. Los dispositivos adecuados incluyen cartuchos, ampollas y particularmente jeringas y tubos de jeringas, con agujas integradas o con ajustes adecuados convencionales (por ejemplo, de tipo Luer), adaptados para incorporar una aguja desechable adecuada.

45

Los dispositivos cargados previamente de la invención también pueden estar incluidos adecuadamente en un kit de administración, formando también dicho kit un aspecto adicional de la invención. En un aspecto adicional, la invención proporciona de este modo un kit para la administración de al menos un análogo de GLP-1, conteniendo dicho kit una dosis medida de una formulación de la invención y opcionalmente un dispositivo de administración o un componente del mismo. Preferiblemente, la dosis se conservará dentro del dispositivo o el componente, que será adecuado para una administración por vía i.m., o preferiblemente s.c. Los kits pueden incluir componentes adicionales para la administración, tales como agujas, hisopos, etc., y opcional y preferiblemente contienen instrucciones para la admi-

50

nistración. Tales instrucciones se refieren típicamente a la administración por una vía tal y como se describe en esta memoria y/o para el tratamiento de una enfermedad indicada anteriormente en este documento.

5 La invención proporciona un dispositivo de administración cargado previamente, tal y como se describe en esta memoria y un kit, tal y como se indica en la presente memoria, que comprenden una composición análoga de GLP-1 tal y como se describe en la presente memoria.

10 En un aspecto alternativo de la presente invención, el "kit" puede contener al menos dos recipientes, el primero que contiene una mezcla de baja viscosidad de los componentes a) a c), tal y como se describen en esta memoria, y el segundo que contiene una dosis medida de al menos un análogo de GLP-1, tal y como se describe en esta memoria. Un "kit de dos componentes" tal, puede comprender GLP-1 en polvo en un vial o una jeringa cargada previamente y la formulación lipídica de los componentes a) a c) en un segundo vial o jeringa cargada previamente. En el caso de dos jeringas, antes de la inyección, las jeringas cargadas previamente están conectadas y el GLP-1 en polvo se mezcla con la formulación lipídica moviendo los cuerpos de las jeringas hacia adelante y hacia atrás, formando una suspensión de GLP-1 que se inyecta. Alternativamente, la formulación lipídica líquida (a) a c) se extrae de un vial, o se carga previamente en una jeringa, y se inyecta en un vial que contiene GLP-1 en polvo. Esta formulación se puede mezclar posteriormente a mano agitando, o con otro método de reconstitución adecuado (por ejemplo, un mezclador vórtex, etc.).

En este aspecto, la invención proporciona por lo tanto un kit de dos componentes que comprende

- i) un primer recipiente que contiene una mezcla de baja viscosidad de los componentes a) a c), tal y como se describen en esta memoria;
- 20 ii) un segundo recipiente que contiene al menos un análogo de GLP-1,
- iii) opcional y preferiblemente al menos uno entre:
 - 1) al menos una jeringa (que puede ser uno o ambos de dichos primer y segundo recipientes);
 - 2) una aguja para la administración, tal como las descritas en esta memoria;
 - 3) instrucciones para generar una composición de la invención a partir de los contenidos del primer y el segundo recipiente;
 - 25 4) instrucciones para la administración, para formar de este modo un depósito tal y como se describe en la presente memoria.

30 Las formulaciones de la presente invención generan una fase cristalina líquida no laminar, después de la administración. El uso de estructuras en fases no laminares (tales como las fases cristalinas líquidas) en la administración de agentes bioactivos, está ahora relativamente bien establecido. Tales estructuras se forman cuando un compuesto se expone a un disolvente, porque el compuesto anfífilo tiene grupos polares y apolares que se agrupan para formar regiones polares y apolares. Estas regiones pueden solubilizar eficazmente compuestos polares y apolares. Además, muchas de las estructuras formadas por compuestos anfífilos en disolventes polares y/o apolares, tienen un área muy considerable de límite polar/apolar, en donde otros compuestos anfífilos pueden ser adsorbidos y estabilizados. Los compuestos anfífilos también se pueden formular para proteger, al menos en cierta medida, a los agentes activos de medios biológicos circundantes agresivos, incluyendo enzimas, y de ese modo proporcionar un control ventajoso sobre la estabilidad y la liberación del agente activo.

40 La formación de regiones no laminares en los diagramas de fase anfífilo/agua, anfífilo/aceite y anfífilo/aceite/agua, es un fenómeno bien conocido. Estas fases incluyen fases cristalinas líquidas, tales como fases cúbicas P, cúbicas D, cúbicas G y hexagonales, que son líquidas a nivel molecular pero que muestran un orden significativo de largo alcance, y la fase L3 que comprende un reticulado bicontinuo interconectado de forma múltiple de láminas bicapas que no son laminares pero que carecen del orden de largo alcance de las fases cristalinas líquidas. Dependiendo de la curvatura de las láminas anfífilas, estas fases pueden ser descritas como normales (curvatura media hacia la región apolar) o inversas (curvatura media hacia la región polar).

45 Las fases cristalinas líquidas no laminares y las fases L3 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 termodinámica estable de la mezcla de lípido/disolvente.

50 Es importante que las preformulaciones de la invención no sean cristalinas líquidas antes de la administración debido a que la masa de la fase cristalina líquida es generalmente muy viscosa. Las preformulaciones son por lo tanto formulaciones de baja viscosidad, no cristalinas líquidas que experimentan un cambio de fase después de la administración para formar una masa cristalina líquida. Ejemplos particularmente preferidos de mezclas de baja viscosidad son soluciones moleculares y/o fases isotrópicas tales como las fases L2 y/o L3. Tal y como se ha descrito anteriormente, la fase L3 es una fase no laminar de láminas interconectadas que tiene cierta estructura de fase pero carece del orden de rango de largo alcance de una fase cristalina líquida. A diferencia de las fases cristalinas líquidas,

que generalmente son muy viscosas, las fases L3 son de baja viscosidad. Obviamente, las mezclas de fase L3 y solución molecular y/o partículas de fase L3 suspendidas en una solución molecular en masa de uno o varios componentes, son también adecuadas. La fase L2 es la denominada fase "micelar inversa" o microemulsión. Las mezclas de baja viscosidad más preferidas son soluciones moleculares, fases L3 y mezclas de las mismas. Las fases L2 son menos preferidas, excepto en el caso de fases L₂ expandidas, tal y como se describen a continuación.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "mezcla de baja viscosidad" se utiliza para indicar una mezcla que se puede administrar fácilmente a un sujeto y, en particular, se administra fácilmente por medio de una disposición convencional de jeringa y aguja. Esta puede estar indicada, por ejemplo, por la capacidad para ser dispensada desde una jeringa desechable de 1 ml, a través de una aguja de pequeño calibre. Preferiblemente, las mezclas de baja viscosidad se pueden dispensar a través de una aguja de calibre 19 awg, preferiblemente de calibre menor a 19, más preferiblemente una aguja de calibre 23 awg (o incluso más preferiblemente 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 estéril convencional, tal como un filtro para jeringa de 0,22 µm. Un intervalo típico de viscosidades adecuadas sería, por ejemplo, de 0,1 a 5000 mPas, preferiblemente de 1 a 1000 mPas a 20°C.

Se ha observado que mediante la adición de pequeñas cantidades de disolvente de baja viscosidad, tal y como se indica en la presente memoria, se puede proporcionar un cambio muy significativo en la viscosidad. Por ejemplo, la adición de solo 5% de disolvente a una mezcla de lípidos puede reducir 100 veces la viscosidad y la adición de 10% puede reducir la viscosidad hasta 10.000 veces. A fin de lograr este efecto sinérgico no lineal, de reducción de la viscosidad, es importante que se emplee un disolvente con una viscosidad adecuadamente baja y una polaridad apropiada. Tales disolventes incluyen los descritos en la presente memoria más adelante.

La presente invención proporciona una preformulación que comprende los componentes a, b, c y al menos un análogo de GLP-1, tal y como se indica en la presente memoria. Las cantidades de estos componentes estarán típicamente en el intervalo de 30-70% de a), 30-60% de b) y 0,1-20% de c), con el análogo de GLP-1 presente en 0,01% a 10%, (tal como 40-70% de a), 30-60% de b) y 0,1-10% de c), con el análogo de GLP-1 presente en 0,1% a 10%). Todos los % están en % en peso en toda la memoria, a menos que se indique lo contrario. Las formulaciones pueden consistir esencialmente solo en estos componentes y, en un aspecto, consistir enteramente en tales componentes. Los intervalos preferibles para el componente a) son 33-60% (por ejemplo, 43-60%), particularmente 35-55% (por ejemplo, 45-55%) y los intervalos preferibles del componente b) son 33-55% (por ejemplo, 35-55%), particularmente 35-50% (por ejemplo, 40 a 50%).

Las relaciones de a:b son típicamente de 40:60 a 70:30, preferiblemente de 45:55 a 60:40 y más preferiblemente de 48:52 a 55:45. Las relaciones de aproximadamente 50:50 son muy eficaces.

La cantidad de componente c) disolvente en la preformulación tendrá un efecto considerable sobre varias características. En particular, la viscosidad y la tasa (y duración) de la liberación se alterarán significativamente con el nivel de disolvente. La cantidad de disolvente será, por tanto, al menos suficiente para proporcionar una mezcla de baja viscosidad, pero se determinará adicionalmente con el fin de proporcionar la tasa de liberación deseada. Esta se puede determinar por métodos de rutina considerando los Ejemplos siguientes. Normalmente, un nivel de 0,1 a 20%, especialmente de 0,1 a 10% de disolvente proporcionará una liberación y unas propiedades de viscosidad adecuadas. Este será preferiblemente de 2 a 15% (por ejemplo, de 2 a 8%) y una cantidad de aproximadamente 5% es altamente eficaz.

El descubrimiento notable de los presentes inventores es que la proporción de disolvente en la formulación se puede utilizar para "ajustar" el perfil de liberación de ciertos agentes activos durante los primeros días de liberación. En particular, con agentes activos adecuados, aunque todas las formulaciones de la invención tienen un efecto de "aumento brusco/retardo" sorprendentemente bajo (de hecho, puede que no haya período de retardo en absoluto), y se alcanza un nivel de liberación estable al cabo de pocos días (por ejemplo, 5 días, preferiblemente 3 días, más preferiblemente 1 día) desde la inyección, si se requiere una liberación de "aumento brusco"/inicial del agente activo en los primeros 1-2 días, entonces esta se puede proporcionar incrementando la proporción de disolvente hasta la región superior del intervalo indicado anteriormente. En contraste, en la zona media a inferior del intervalo, se proporciona una formulación que proporciona un depósito esencialmente sin aumento brusco y una rápida caída hasta el nivel de liberación estable. El experto en la técnica no tendrá dificultades para identificar los agentes activos para los que es adecuado este "ajuste", en particular, los agentes activos que se pueden disolver en la formulación para formar una solución homogénea, son típicamente muy adecuados, mientras que aquellos que se dispersan muestran en general un menor efecto.

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

Hay una cierta realización de la presente invención en la que se pueden tolerar proporciones mayores de agua. Esto

es cuando el agua está presente como parte del componente disolvente, en combinación con un componente c adicional miscible en agua (disolvente único o mezcla). En esta realización, puede estar presente hasta 20%, preferiblemente hasta 10% en peso de agua, siempre que también esté presente al menos 3% en peso, preferiblemente al menos 5% y más preferiblemente al menos 7% en peso del componente c, que el componente c sea miscible en agua y que la preformulación resultante siga siendo no viscosa y que, por lo tanto, no forme una fase cristalina líquida. Generalmente, la relación en peso entre el componente c) disolvente orgánico y el agua será de entre 20:80 y 80:20, preferiblemente de 30:70 a 70:30 y más preferiblemente de 35:65 a 65:35. En una realización, la proporción es de al menos 50% de disolvente. Los disolventes más adecuados para emplear con agua en este aspecto de la invención, incluyen etanol, alcohol isopropílico, NMP, acetona y acetato de etilo.

La liberación inicial baja ("sin perfil de aumento brusco") de agente activo se define como la que el área por debajo de una concentración en plasma frente al tiempo, durando la curva las primeras 24 horas, es menor que 15% del área por debajo de la curva para la curva completa (medida o extrapolada desde tiempo 0 hasta infinito, o desde tiempo 0 hasta el valor del último punto de muestreo), más preferentemente menor que 10% y lo más preferentemente menor que 7%. Además, la disminución hasta los niveles de meseta de la concentración plasmática después del pico inicial debe ser rápida, de tal manera que la meseta se alcanza en 48 horas, más preferiblemente en 24 horas, y lo más preferido en 12 horas. Por el contrario, una liberación inicial elevada ("perfil de aumento brusco") es tal que más del 15% de agente activo se libera en 24 horas y más preferiblemente más del 20% se libera durante las primeras 24 horas. La disminución hasta la meseta no se producirá hasta después de 36 horas, más preferiblemente después de 48 horas y más preferiblemente después de 72 horas. Es preferible que cada uno de estos perfiles se combine con un rápido asentamiento de la concentración de agente activo en plasma hasta el nivel de "meseta". Por ejemplo, la concentración en plasma después de 10 días no debe ser más del 50% superior o menor que la concentración promedio de los días 5 a 20. Preferiblemente, no será más del 30% y más preferiblemente no más del 20%.

Tal y como se ha indicado anteriormente, la cantidad de componente c en las preformulaciones de la invención será al menos suficiente para proporcionar una mezcla de baja viscosidad (por ejemplo, una solución molecular, véase más arriba) de los componentes a, b y c, y se determinará fácilmente para cualquier combinación particular de los componentes mediante métodos convencionales. El comportamiento de fases en sí, se puede analizar mediante técnicas tales como la observación visual en combinación con microscopía de luz polarizada, resonancia magnética nuclear y microscopía electrónica de criotransmisión (crio-TEM) para buscar soluciones, fases L2 o L3 o fases cristalinas líquidas o, como en el caso de cryoTEM, fragmentos dispersos de tales fases. La viscosidad se puede medir directamente por medios convencionales. Tal y como se ha descrito anteriormente, una viscosidad práctica apropiada es aquella que se puede manejar eficazmente con una jeringa y particularmente se puede filtrar de forma estéril. Esto se evaluará fácilmente tal y como se indica en la presente memoria.

El componente "a", tal y como se indica en esta memoria, es al menos un diacilglicerol (DAG) y por lo tanto tiene dos grupos de "cola" no polares. Los dos grupos no polares pueden tener el mismo número o un número diferente de átomos de carbono y cada uno puede estar saturado o insaturado independientemente. Ejemplos de grupos no polares incluyen grupos alquilo y alquenilo C₆-C₃₂, que están presentes normalmente como ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga. Estos se describen frecuentemente por 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 Z insaturaciones. Entre los ejemplos se incluyen en particular los grupos caproílo (C6:0), capriloílo (C8:0), caprilo (C10:0), lauroílo (C12:0), miristoílo (C14:0), palmitoílo (C16:0), fitanoílo (C16:0), palmitoleoílo (C16:1), estearoílo (C18:0), oleoílo (C18:1), elaidoílo (C18:1), linoleoílo (C18:2), linolenoílo (C18:3), araquidonoílo (C20:4), behenoílo (C22:0) y lignoceroílo (C24:9). Por tanto, las cadenas no polares típicas están basadas en los ácidos grasos de lípidos ésteres naturales, que incluyen los ácidos caproico, caprílico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, fitánico, palmitólico, esteárico, oleico, eláidico, linoleico, linolénico, araquidónico, behénico o lignocérico, o los alcoholes correspondientes. Las cadenas no polares preferidas son ácido palmítico, esteárico, oleico y linoleico, particularmente el ácido oleico.

Las mezclas de cualquier cantidad de diacil lípidos se pueden utilizar como componente c. Preferiblemente, este componente incluirá al menos una porción de dioleato de glicerol (GDO). Un ejemplo muy preferido es el DAG que comprende al menos 50%, preferiblemente al menos 80%, e incluso comprende sustancialmente 100% de GDO.

Puesto que GDO y otros diacilgliceroles son productos obtenidos a partir de fuentes naturales, en general, hay una cierta proporción de lípido "contaminante" que tiene otras longitudes de cadena, etc. En un aspecto, el GDO tal y como se usa en la presente invención, es el que se emplea para indicar cualquier calidad comercial de GDO con impurezas acompañantes (es decir, GDO de pureza comercial). Estas impurezas se pueden separar y eliminar mediante purificación, pero siempre y cuanto la calidad es compatible, esto rara vez es necesario. Sin embargo, si es necesario, el "GDO" puede ser GDO esencialmente de pureza química, como GDO al menos 80% puro, preferentemente al menos 85% puro y, más preferentemente, al menos 90% puro.

El componente "b" en la presente invención es por lo 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 encuentra principalmente en el grupo polar. Las porciones no polares, por lo tanto, se pueden obtener convenientemente a partir de ácidos grasos o alcoholes correspondientes, considerados anteriormente para el componente a. Como con el componente a), la PC tendrá dos grupos no polares.

5 La porción de fosfatidil-colina, que es incluso más adecuada que cualquier porción de diacilglicerol, se puede obtener a partir 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 la soja. Estas fuentes pueden proporcionar uno o varios constituyentes del componente b, que pueden comprender cualquier mezcla de fosfolípidos. Se puede utilizar cualquier PC aislada o mezcla de PCs de estas o de otras fuentes, pero las mezclas que comprenden de PC de soja o PC de huevo, son muy adecuadas. El componente de PC contiene preferiblemente al menos 50% de PC de soja o PC de huevo, más preferiblemente al menos 75% de PC de soja o PC de huevo y lo más preferible PC de soja o PC de huevo esencialmente pura.

10 Puesto que las preformulaciones de la invención se van a administrar a un sujeto para la liberación controlada de un agente activo análogo de GLP-1, es importante que los componentes sean biocompatibles. En este sentido, las preformulaciones de la presente invención son altamente ventajosas ya que la PC y los DAGs son bien tolerados y se descomponen *in vivo* en componentes que están presentes naturalmente en el cuerpo de un mamífero.

Una combinación particularmente preferida de los componentes a y b es GDO con PC, especialmente GDO con PC de soja.

15 El componente "c" de las preformulaciones de la invención es un disolvente orgánico que contiene oxígeno. Puesto que la preformulación es para generar una composición de depósito después de la administración (por ejemplo, *in vivo*), tras el contacto con un fluido acuoso, es deseable que este disolvente sea tolerado por el sujeto y sea capaz de mezclarse con el fluido acuoso, y/o difundir o disolver la preformulación en el fluido acuoso. Por lo tanto, se prefieren los disolventes que tienen al menos una solubilidad en agua moderada.

20 En una versión preferida, el disolvente es tal que una adición relativamente pequeña a la composición que comprende a y b, es decir, preferiblemente por debajo del 10%, proporciona una gran reducción de la viscosidad, de un orden de magnitud o superior. Tal y como se describe en la presente memoria, la adición de 10% de disolvente puede proporcionar una reducción de dos, tres o incluso cuatro órdenes de magnitud en la viscosidad, frente a la composición exenta de disolvente, incluso si esa composición es una solución o una fase L₂ que no contiene disolvente, o un disolvente inadecuado tal como agua o glicerol.

25 Los disolventes típicos adecuados para el uso como componente c, incluyen al menos un disolvente seleccionado entre alcoholes, cetonas, ésteres (incluyendo las lactonas), éteres, amidas y sulfóxidos. Los alcoholes son especialmente adecuados y forman la clase preferida de disolventes. Ejemplos de alcoholes adecuados incluyen etanol, isopropanol, alcohol bencílico y glicerol-formal. El etanol es el más preferido. Los monooles se prefieren a los dioles y polioles. Cuando se emplean dioles o polioles, es preferiblemente en combinación con una cantidad por lo menos igual de monool o de otro disolvente preferido. Ejemplos de cetonas incluyen acetona y carbonato de propileno. Los éteres adecuados incluyen éter dietílico, glicofuro, éter monoetílico de dietilenglicol, dimetilisobarbida y polietilenglicoles. Los ésteres adecuados incluyen acetato de etilo, benzoato de bencilo y acetato de isopropilo y el sulfuro de dimetilo es adecuado como disolvente de sulfuros. Las amidas adecuadas incluyen n-metil-pirrolidona (NMP), 2-pirrolidona y dimetilacetamida (DMA). Los sulfóxidos incluyen metilsulfóxido y dimetilsulfóxido (DMSO).

35 Una combinación muy 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 tienden a tener una biocompatibilidad menor. Cuando es necesaria una porción de disolvente halogenado, tal como diclorometano o cloroformo, esta proporción generalmente se reducirá al mínimo.

40 El componente c, tal y como se utiliza en esta memoria, puede ser un solo disolvente o una mezcla de disolventes adecuados, pero generalmente será de baja viscosidad. Esto es importante porque uno de los aspectos clave de la presente invención es que proporciona preformulaciones que tienen baja viscosidad y una función principal de un disolvente adecuado es reducir esta viscosidad. Esta reducción será una combinación del efecto de la menor viscosidad del disolvente y el efecto de las interacciones moleculares entre el disolvente y la composición lipídica. Una observación de los presentes inventores es que los disolventes que contienen oxígeno de baja viscosidad descritos en la presente memoria, tienen interacciones moleculares altamente ventajosas e inesperadas con las partes lipídicas de la composición, proporcionando de este modo una reducción no lineal de la viscosidad con la adición de un pequeño volumen de disolvente.

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

50 Una ventaja adicional de las presentes preformulaciones es que se puede incorporar en el sistema un mayor nivel de agente bioactivo. En particular, mediante una elección apropiada de los componentes a-c (especialmente c), se pueden disolver o suspender niveles elevados de agente activo en las preformulaciones. Esto permite una reducción del volumen administrado y, por tanto, menos incomodidad para los sujetos.

55 Las preformulaciones de la presente invención típicamente no contienen cantidades significativas de agua. Puesto que es esencialmente imposible eliminar todo rastro de agua de una composición lipídica, esto se debe tomar como

una indicación de que solamente existen trazas mínimas de agua, ya que no se pueden eliminar fácilmente. Tal cantidad será generalmente menor de 1% en peso, preferiblemente menor de 0,5% en peso de la preformulación. En un aspecto preferido, las preformulaciones de la invención no contienen glicerol, etilenglicol o propilenglicol y no contienen más una cantidad residual de agua, tal y como se acaba de describir.

5 Las preformulaciones de la presente invención contienen uno o varios análogos de GLP-1 u otro agente activo (véase más abajo) (que están incluidos en cualquier referencia a "agentes activos" en la presente memoria). Puesto que GLP-1 es una hormona peptídica, los análogos típicos de GLP-1 serán péptidos, especialmente de aproximadamente 30 aminoácidos, por ejemplo, de 20 a 45, especialmente de 25 a 38. Preferiblemente, dichos péptidos estarán relacionados estructuralmente con GLP-1 y/o uno o varios de los análogos conocidos, incluidos los enumerados en esta memoria. Los péptidos pueden contener solo los aminoácidos seleccionados a partir de los 20 α -aminoácidos indicados en el código genético, o más preferiblemente pueden contener sus isómeros y otros aminoácidos naturales y no naturales, (generalmente aminoácidos α , β o γ) y sus análogos y derivados. Los aminoácidos preferidos incluyen los mencionados anteriormente, como constituyentes de los análogos de GLP-1 conocidos.

10 Los derivados de aminoácidos son especialmente útiles en los extremos terminales de los péptidos, en donde el grupo amino terminal o carboxilato terminal puede estar sustituido por o con cualquier otro grupo funcional, tal como hidroxilo, alcoxi, carboxi, éster, amida, tio, amido, amino, alquilamino, di o tri-alquilamino, alquilo (entendiéndose en toda la presente memoria alquilo C₁-C₁₂, preferiblemente 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, preferiblemente con al menos un heteroátomo y que tienen preferiblemente no más de 10 átomos en total, más preferiblemente no más de 6.

15 Por "análogo de GLP-1", tal y como se emplea en esta memoria, se indica cualquier agonista del receptor de GLP-1 (o menos preferiblemente, antagonista), incluyendo las formas naturales de GLP-1, ya sea en humanos o de cualquier otra especie. Estos análogos son preferiblemente péptidos, derivados de péptidos o miméticos de péptidos. Los agonistas de GLP-1 obtenidos a partir de péptidos son los más preferidos, tales como los indicados anteriormente y especialmente GLP-1(7-37), GLP-1(7-36)amida, liraglutida, AVE-010 (ZP10), exenatida y TH0318.

20 En una realización típica, el análogo de GLP-1 generalmente se formulará como 0,02 a 12% en peso del total de la formulación. Los valores típicos serán de 0,1 a 10%, preferiblemente de 0,2 a 8% y más preferiblemente de 0,5 a 6%. Un contenido en análogo de GLP-1 de aproximadamente de 0,3-5% es el más preferible.

25 En una realización relacionada, el análogo de GLP-1 generalmente se formulará como 0,01 a 12% en peso del total de la formulación. Los valores típicos serán de 0,05 a 10%, preferiblemente de 0,1 a 8% y más preferiblemente de 0,2 a 6%. Un contenido en análogo de GLP-1 de aproximadamente 1-5% es el más preferible.

30 Las dosis del análogo de GLP-1 adecuado para su inclusión en la formulación, y por lo tanto, el volumen de la formulación utilizada dependerá de la tasa de liberación (tal y como se controla, por ejemplo, por el tipo de disolvente y la cantidad utilizada) y la duración de la liberación, así como el nivel terapéutico deseado, la actividad del agente específico y la tasa de aclaramiento del agente activo particular elegido. Típicamente, una cantidad de aproximadamente 0,05 a 10 mg por semana de duración del depósito, preferiblemente de 0,1 a 8 mg por semana de duración con una duración de 1 a 24 semanas, preferiblemente de 2 a 16 (por ejemplo, 12) semanas. Una dosis total de 0,05 a 250 mg por dosis podría ser adecuada para proporcionar un nivel terapéutico de entre 7 y 168 días. Esta será preferentemente de 0,1 a 192 mg, por ejemplo, de 0,2 a 160 mg, de 0,1 a 1,6 mg, de 20 a 160 mg, etc. Evidentemente, la estabilidad del agente activo y la linealidad de la tasa de liberación implicarán que la relación de la carga con la duración puede no ser una relación lineal. Un depósito administrado cada día 30 podría tener, por ejemplo, 0,2 a 20 mg o un depósito de 90 días podría tener 60 a 120 mg de agente activo, tal como uno de los análogos de GLP-1 indicados en la presente memoria. Evidentemente también, la semivida biológica del agente activo específico tendrá una importancia particular. La semivida de GLP-1 humano natural (GLP-1(7-37) y GLP-1(7-36)amida), que es un agente activo preferido, es inferior a 5 minutos, y por ello para la liberación sostenida se necesitará una cantidad relativamente grande (por ejemplo, hacia el extremo superior del intervalo). Para un análogo tal como exenatida, con una semivida mucho más larga, la cantidad necesaria será evidentemente menor.

35 Es una mejora notable de las presentes formulaciones que GLP-1 humano natural (GLP-1(7-37) y GLP-1(7-36)amida) se pueden preparar y administrar en un precursor de depósito de la presente invención, y proporcionará una liberación controlada a lo largo de varios días o incluso semanas, a pesar de la semivida biológica muy corta del agente activo. Un rendimiento tan alto en la administración de un agente activo con semivida corta, no se conoce y no se ha descrito ningún sistema de depósito lipídico capaz de una liberación sostenida de GLP-1 humano natural. Así, en una realización, el agente activo tiene una semivida de menos de 1 hora, por ejemplo, menos de 15 minutos (tal como GLP-1(7-37)) y la preformulación forma un depósito que proporciona una liberación sostenida durante al menos 7 días, preferiblemente al menos 14 días, más preferiblemente al menos 28 días.

40 En una realización particularmente preferida de la presente invención, las composiciones (preformulaciones y depósitos resultantes) pueden incluir al menos un agente de fragmentación de poli(óxido de etileno) o polietilenglicol (PEG) biocompatible, tal como un lípido y/o un tensioactivo injertado con PEG. Estos agentes son útiles en todas las composiciones, y se cree que incrementan la estabilidad del análogo de GLP-1, incluso a concentraciones bajas. En

una realización particularmente ventajosa, sin embargo, pueden ser muy útiles para proporcionar depósitos con una duración más corta (por ejemplo, de 5 a 30 días, especialmente de 7 a 21 días). Esto es porque un componente tal tenderá a fragmentar el depósito en fragmentos más pequeños *in situ* y, por lo tanto, la degradación del depósito no solo será por biodegradación, sino también por erosión "física", lo que permite una liberación más rápida (pero toda-
5 vía sin ninguna liberación significativa por aumento brusco).

Si se incluye en la formulación, el contenido en un componente de agente de fragmentación tal, sería de 0,1-20%, más preferiblemente de 0,5-18% y lo más preferiblemente de 1-15%. En particular, de 0,1 a 1% (preferiblemente de 0,2 a 0,7%) es particularmente útil para estabilizar el análogo de GLP-1, y de 1 a 15%, preferiblemente de de 5 a 10% es beneficioso para controlar el periodo de liberación del depósito. Otra ventaja de incluir un agente de frag-
10 mentación es que puede ser beneficioso desde un punto de vista de uso crónico. Los usuarios de productos de depósito de análogo de GLP-1, típicamente son aquellos que probablemente serán usuarios a largo plazo, y un depósito tal se erosiona más rápidamente y, por lo tanto, el depósito se disolverá más rápido en el sitio de la inyección, permitiendo volver a utilizar el sitio más pronto y causar una menor acumulación de tejido conectivo alrededor de los sitios de la inyección. Además, la inclusión de tal agente puede incluso mejorar la ya buena biotolerabili-
15 dad/biocompatibilidad.

El agente de fragmentación más preferido es polisorbato 80 (P80). Otros agentes útiles incluyen otros polisorbatos (por ejemplo, polisorbato 20), fosfolípidos PEGilados (lípidos-PEG, tales como DSPE-PEG(2000), DSPE-PEG(5000), DOPE-PEG(2000) y DOPE-PEG(5000)), Solutol HS 15, ácidos grasos PEGilados (por ejemplo, oleato-PEG), copo-
20 límeros de bloque tales como Pluronic[®] F127 y Pluronic[®] F68, derivados etoxilados de aceite de ricino (por ejemplo, cremoforos), ésteres de glicerilo de ácidos grasos PEGilados (tales como TMGO-15 de Nikko Chemicals) y tocoferoles PEGilados (tales como succinato de d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000, conocido como Vitamina E TPGS de Eastman).

El GLP-1 en forma de polvo (por ejemplo, en el kit de la invención), así como GLP-1 disuelto en la formulación lipídica, pueden ganar estabilidad (tanto en almacenamiento como *in vivo*) mediante ciertos aditivos estabilizantes. Tales aditivos incluyen azúcares (por ejemplo, sacarosa, trehalosa, lactosa, etc.), polímeros (por ejemplo, polioles tales como carboxi metil celulosa), pequeñas cantidades de agentes tensioactivos (por ejemplo, P80 – véase más arriba), antioxidantes (tales como ácido ascórbico, EDTA y ácido cítrico), aminoácidos (tales como metionina, glutamato, lisi-
25 na, etc.) y lípidos aniónicos y agentes tensioactivos (tales como dioleoil fosfatidil glicerol (DOPG), palmitoiloleoil fosfatidilglicerol (POPG) y ácido oleico (OA)).

Las preformulaciones de la presente invención se formulan para ser administradas parenteralmente. Esta adminis-
30 tración no será generalmente un método intravascular, sino preferiblemente será por vía subcutánea, intracavitaria o intramuscular. Típicamente, la administración será mediante inyección, en donde este término se usa en esta memoria para indicar cualquier método en el que se hace pasar la formulación a través de la piel, tal como mediante una aguja, un catéter o un inyector sin aguja.

La administración parenteral preferida es por inyección i.m. o s.c., más preferiblemente por inyección s.c. profunda. Una característica importante de la composición de la invención es que se puede administrar tanto por vía i.m. como s.c. y otras vías, sin toxicidad o efectos locales significativos. También es adecuada para la administración intracavi-
35 taria. La inyección s.c. profunda tiene la ventaja de ser menos profunda y menos dolorosa para el sujeto que la inyección i.m. (profunda), utilizada para algunos depósitos actuales y es técnicamente más adecuada en el presente caso, ya que combina comodidad de la inyección con poco riesgo de efectos colaterales locales. Los presentes in-
40 ventores han observado sorprendente que las formulaciones proporcionan una liberación sostenida del agente activo durante un periodo de tiempo predecible, mediante inyección subcutánea e intramuscular. Por tanto, esto permite que el sitio de la inyección varíe ampliamente y permite la dosis que se va a administrar sin considerar detallada-
mente la profundidad del tejido en el sitio de la inyección.

Las preformulaciones de la presente invención proporcionan composiciones de depósito no laminares cristalinas lí-
45 quidas, tras la exposición a fluidos acuosos, especialmente *in vivo*. Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "no laminar" se utiliza para indicar una fase cristalina líquida, normal o inversa (tal como una fase cúbica o hexagonal) o la fase L3 o cualquier combinación de las mismas. La expresión cristalina líquida indica todas las fases crista-
linas líquidas hexagonales, todas las cúbicas y/o todas las mezclas de las mismas. Hexagonal, tal y como se usa en
50 esta memoria, indica hexagonal "normal" o "inversa" (preferiblemente inversa) y "cúbica" indica cualquier fase crista-
lina líquida cúbica, a no ser que se especifique lo contrario.

Para muchas combinaciones de lípidos, solo existen ciertas fases no laminares, o existen en cualquier estado esta-
55 ble. Es una característica sorprendente de la presente invención que composiciones tal y como las que se describen en la presente memoria, muestran frecuentemente fases no laminares que no están presentes con muchas otras combinaciones de componentes. En una realización particularmente ventajosa, por tanto, la presente invención se refiere a composiciones que tienen una combinación de componentes para los que existe una región de fases I_2 y/o L_2 cuando se diluyen con un disolvente acuoso. La presencia o ausencia de tales regiones se puede comprobar fá-
cilmente con cualquier combinación particular, mediante una simple dilución de la composición con disolvente acuo-
so y el estudio de las estructuras de fases resultantes mediante los métodos descritos en la presente memoria.

En una realización muy ventajosa, las composiciones de la invención pueden formar una fase L_2 o una fase mixta que incluye una fase L_2 , después de la puesta en contacto con agua. La fase L_2 es una fase cristalina líquida cúbica inversa que tiene regiones acuosas discontinuas. Esta fase es particularmente ventajosa en la liberación controlada de agentes activos y especialmente en combinación con agentes activos polares, tales como agentes activos solubles en agua, porque los dominios polares discontinuos evitan una rápida difusión de los agentes activos. Los precursores de depósitos en fase L_2 son muy eficaces en combinación con una formación de depósito de fase L_2 . Esto es debido a que la fase L_2 es una fase denominada "micelar inversa" que tiene una región hidrófoba continua que rodea los núcleos polares discretos. L_2 , por lo tanto, tiene ventajas similares con agentes activos hidrófilos. En etapas transitorias, después del contacto con el fluido corporal, la composición puede comprender múltiples fases puesto que la formación de una fase superficial inicial retrasará el paso del disolvente al núcleo del depósito, especialmente con administraciones de tamaño sustancial de depósitos internos. Sin estar limitado por la teoría, se cree que esta formación transitoria de una fase superficial, especialmente una fase superficial cristalina líquida, sirve para reducir drásticamente el perfil de "aumento brusco/retardo" de las presentes composiciones, limitando inmediatamente la tasa de intercambio entre la composición y el medio circundante. Las fases transitorias pueden incluir (generalmente en el orden desde el exterior hacia el centro del depósito): H_{II} o L_{α} , L_2 , L_2 y líquido (solución). Es muy preferido que la composición de la invención sea capaz de formar al menos dos, y más preferiblemente al menos tres, de estas fases simultáneamente en etapas transitorias, después del contacto con agua a temperaturas fisiológicas. En particular, es muy preferido que una de las fases formadas, al menos transitoriamente, sea la fase L_2 . Una combinación adicional importante son las fases H_{II} , L_2 y líquido (solución o dispersión), que es una combinación muy favorecida que coexistirá después de la exposición (de ciertas composiciones favorecidas de la invención) a los fluidos corporales (H_{II} más exterior hasta el líquido más interior). El lector experto no tendrá ninguna dificultad en identificar las composiciones conformes a este requisito, haciendo referencia a la descripción y a los Ejemplos proporcionados en este documento, pero el área de la composición más favorecida para este comportamiento es donde la relación de los componentes a:b está en la región de igualdad (por ejemplo, aproximadamente de 35:65 a 65:35, preferiblemente de 42:58 a 58:42, más preferiblemente 46:54 a 54:46)

Es importante apreciar que las preformulaciones de la presente invención son de baja viscosidad. Como resultado, estas preformulaciones no deben estar en ninguna fase cristalina líquida de masa, ya que todas las fases cristalinas líquidas tienen una viscosidad significativamente superior a la que se podría administrar mediante una jeringa o un pulverizador. Las preformulaciones de la presente invención estarán, por lo tanto, en un estado cristalino no líquido, tal como una solución, la fase L_2 o L_3 , particularmente solución o L_2 . La fase L_2 , tal y como se usa en la presente memoria, es preferiblemente una fase L_2 "expandida" que contiene más del 10% en peso de disolvente (componente c) que tiene un efecto reductor de la viscosidad. Esto está en contraste con una fase L_2 "concentrada" o "no expandida" 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 que contienen oxígeno, de baja viscosidad, especificados en la presente memoria.

Después de la administración, las preformulaciones de la presente invención experimentan una transición de estructura de fase desde una mezcla de baja viscosidad a una composición de depósito de alta viscosidad (generalmente, adherente a los tejidos). En general, esta será una transición desde una mezcla molecular expandida, fase L_2 y/o L_3 a una o varias fases cristalinas líquidas (alta viscosidad), tales como fases cristalinas líquidas hexagonales o cúbicas normales o inversas o mezclas de las mismas. Tal y como se indicó anteriormente, las transiciones de fases adicionales también pueden tener lugar después de la administración. Obviamente, no es necesaria una transición de fase completa para el funcionamiento de la invención, pero al menos una capa superficial de la mezcla administrada formará una estructura cristalina líquida. En general, esta transición será rápida para al menos la región superficial de la formulación administrada (la parte que está en contacto directo con el aire, superficies corporales y/o fluidos corporales). Esto durará lo más preferiblemente unos pocos segundos o minutos (por ejemplo, hasta 30 minutos, preferiblemente hasta 10 minutos, más preferiblemente menos de 5 minutos). El resto de la composición puede cambiar de fase a una fase cristalina líquida más lentamente mediante difusión y/o al dispersarse la región superficial.

En una realización preferida, la presente invención proporciona de este modo una preformulación tal y como se describe en la presente memoria, en la que al menos una porción forma una fase cristalina líquida hexagonal, después del contacto con un fluido acuoso. La fase hexagonal así formada se puede dispersar y/o degradar gradualmente, liberando el agente activo, o se puede convertir posteriormente en una fase cristalina líquida cúbica, que a su vez se dispersa gradualmente después.

Sin estar limitado por la teoría, se cree que tras la exposición (por ejemplo, a fluidos corporales), las preformulaciones de la invención pierden parte o todo el disolvente orgánico incluido en las mismas (por ejemplo, por difusión) y absorben fluido acuoso del medio circundante corporal (por ejemplo, el medio circundante *in vivo*) de tal manera que al menos una parte de la formulación genera una estructura en fase no laminar, particularmente cristalina líquida. En la mayoría de los casos, estas estructuras no laminares son muy viscosas y no son fácilmente de disolver o dispersar en el medio circundante *in vivo*. El resultado es un "depósito" monolítico generado *in vivo* con solo un área limitada de exposición a los fluidos corporales. Además, debido a que la estructura no laminar tiene grandes regiones polares, apolares y límite, es muy eficaz en la solubilización y estabilización de agentes activos, tales como péptidos y la protección de éstos frente a mecanismos de degradación. Como la composición de depósito formada a partir de la preformulación se degrada gradualmente durante un período de días, semanas o meses, el agente activo se libera y/o difunde gradualmente fuera de la composición. Puesto que el medio circundante dentro de la composición de

depósito está relativamente protegido, las preformulaciones de la invención son muy adecuadas para agentes activos que tienen una semivida biológica relativamente baja (véase más arriba).

Los sistemas de depósito formados por las formulaciones de la presente invención son muy eficaces para la protección del agente activo frente a la degradación y permiten así un período de liberación prolongado. Se han llevado a cabo ensayos comparativos entre el producto conocido PLGA de liberación lenta y formulaciones de la presente invención que contienen GDO, PC de soja, etanol y agentes activos. Estos indican que las formulaciones de la presente invención proporcionan menos degradación en condiciones *in vivo* simuladas, que las composiciones conocidas. Las formulaciones de la invención pueden proporcionar, por tanto, depósitos *in vivo* de análogos de GLP-1 que requieren una sola administración cada 7 a 360 días (por ejemplo, 20 a 360 días), preferiblemente 30 a 240 días (por ejemplo, 30 a 168 días), más preferiblemente 60 a 180 días (por ejemplo, aproximadamente 90 días). Alternativamente, en una realización preferida adicional, las duraciones son algo más cortas, preferiblemente 10 a 240 días (por ejemplo, 20 a 168 días), más preferiblemente de 14 a 180 días (por ejemplo, aproximadamente 60 días). Evidentemente, un periodo de liberación estable más prolongado es deseable para la comodidad y la colaboración del paciente, así como que exige menos tiempo de profesionales sanitarios si la composición no se autoadministra. Cuando la composición es para ser autoadministrada, se puede mejorar la colaboración del paciente con una administración semanal (por ejemplo, cada 7 días) o mensual (por ejemplo, cada 28 o 30 días), de modo el paciente no se olvide de una administración.

Una ventaja considerable de los precursores de depósito de la presente invención es que son fases homogéneas estables. Es decir, se pueden almacenar durante largos períodos de tiempo (preferiblemente al menos 6 meses) a temperatura ambiente o la temperatura del refrigerador, sin separación de fases. A la par que proporciona un almacenamiento ventajoso y una administración sencilla, esto permite que la dosis del análogo de GLP-1 se seleccione en función de la especie, la edad, el sexo, el peso y/o la condición física del sujeto individual, mediante la inyección de un volumen seleccionado. Además, los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que la liberación inicial de agente activo (observada como $C_{m\acute{a}x}$), no es proporcional al volumen de la dosis, en intervalos de al menos 10 veces en la inyección del volumen de muestra, mientras que la exposición total al fármaco (observada como AUC o concentración plasmática media en la meseta) es proporcional al volumen de la inyección. Por el contrario, se ha mostrado que la $C_{m\acute{a}x}$ puede correlacionarse con el área superficial del volumen de la dosis inyectada. Es decir, $C_{m\acute{a}x}$ es proporcional a dos tercios de la potencia del volumen de la dosis inyectada. El aumento del volumen de la dosis por un factor de 10 no aumentará la $C_{m\acute{a}x}$ 10 veces y la relación entre $C_{m\acute{a}x}$ y la exposición total al fármaco (AUC o nivel de concentración plasmática media en la meseta) disminuirá por tanto con el volumen de dosis creciente. Esto es muy ventajoso, porque esta propiedad reduce el riesgo de alcanzar concentraciones plasmáticas de fármaco potencialmente tóxicas, incluso si la dosis total se incrementa significativamente. Como se consideró anteriormente, esto puede ser un problema clave para pasar de una administración dos veces al día a una formulación de liberación sostenida, sin provocar hipoglucemia. Incluso en situaciones en las que la dosificación no es directamente proporcional al volumen de inyección, sin embargo, la naturaleza homogénea de los precursores de depósito permite de forma importante una administración parcial de una dosis previamente medida y esta administración puede realizarse tomando como referencia a una tabla de dosificación, gráfico, cálculo programado, etc., que podrá tomar en cuenta cualquiera o todas las variables pertinentes del sujeto.

La presente invención proporciona, por tanto, métodos que comprenden la selección de una cantidad de dosificación específica para un individuo, en particular según el peso del sujeto. Los medios para la selección de la dosis son por el volumen de administración.

Un descubrimiento inesperado de los presentes inventores es que las preformulaciones dan como resultado una composición de depósito que tiene muy poco efecto de "aumento brusco" en el perfil de liberación del agente activo. Esto es inesperado ya que se podría esperar que la mezcla de baja viscosidad (especialmente si se trata de una solución) de la precomposición perdería rápidamente el agente activo tras la exposición a agua, de la manera que se observa para ciertas otras formulaciones de liberación sostenida. De hecho, las preformulaciones de la invención han mostrado un "aumento brusco" inicial considerablemente menor que composiciones de depósito conocidas previamente, a base de polímeros, incluyendo composiciones de micropérlas, que tienden a tener una "eliminación por lavado" o "enjuague" inicial del agente activo unido a la superficie o disuelto. En una realización, la invención proporciona de este modo preformulaciones inyectables y composiciones de depósito resultantes, en donde la mayor concentración plasmática de agente activo después de la administración, no es superior a 40 veces la concentración promedio entre 24 horas y 5 días de la administración. Esta relación, preferiblemente no es superior a 25 veces y lo más preferiblemente, no superior a 20 veces (por ejemplo hasta 10 veces o hasta 5 veces) la concentración promedio.

Las composiciones de la invención también permiten la generación de composiciones de depósito con muy poco efecto de "retardo" después de la administración. En una realización adicional, la invención proporciona, por tanto, preformulaciones inyectables y composiciones de depósito resultantes, en donde la concentración plasmática de agente activo, 7 días después de una sola administración, no es inferior a la concentración plasmática de agente activo, 21 días después de la administración. Del mismo modo, la concentración de agente activo en los primeros 21 días, debe ser superior en todo momento a la concentración en cualquier momento a partir de 30 días y en adelante, después de la administración. Este perfil de liberación que disminuye gradualmente no se ha mostrado previamente para una formulación de depósito de lípidos de liberación lenta, con análogo de GLP-1.

En combinación con las características y las características preferidas indicadas en la presente memoria, las preformulaciones de la invención pueden tener una o varias de las siguientes características preferidas, independientes o combinadas:

El componente a) comprende, consiste esencialmente o consiste preferentemente en GDO;

- 5 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 o 4 átomos de carbono, preferiblemente isopropanol o más preferiblemente etanol;

La preformulación contiene al menos un análogo GLP-1 seleccionado entre los indicados en esta memoria, preferiblemente GLP-1(7-37), GLP-1(7-36)amida, liraglutida, AVE-010, TH-0318 o exenatida;

- 10 La preformulación tiene una viscosidad baja, tal y como se indica en la presente memoria.

La preformulación forma una fase cristalina líquida tal y como se indica en la presente memoria, después de la administración *in vivo*.

- 15 La preformulación genera un depósito después de la administración *in vivo*, depósito que libera al menos un análogo de GLP-1 a nivel terapéutico durante un período de al menos 7 días, preferiblemente al menos 21 días, más preferiblemente al menos 30 días.

En combinación con las características y las características preferidas indicadas en la presente memoria, el(los) método(s) de tratamiento de la presente invención puede(n) tener una o varias de las siguientes características preferidas, independientes o combinadas.

- 20 El método comprende la administración de al menos una formulación con una o varias características preferidas, tal y como se ha indicado anteriormente.

El método comprende la administración de al menos una formulación, tal y como se indica en la presente memoria, por inyección i.m., s.c. o preferiblemente inyección s.c. profunda.

El método comprende la administración por medio de un dispositivo de administración cargado previamente, tal y como se indica en la presente memoria.

- 25 El método comprende la administración a través de una aguja de calibre no superior a 20, preferentemente de calibre menor que 20 y lo más preferible de calibre 23 o menor.

El método comprende una administración única cada 7 a 360 días, preferiblemente 7 a 120 días, más preferiblemente 14 a 60 días.

El método comprende una única administración cada 14 a 180 días, preferiblemente aproximadamente 60 días.

- 30 En combinación con las características y las características preferidas indicadas en la presente memoria, el(los) uso(s) de las preformulaciones indicadas en la presente memoria, en la preparación de medicamentos puede(n) tener una o varias de las siguientes características preferidas, de forma independiente o en combinación:

El uso comprende el uso de al menos una formulación con una o varias características preferidas tal y como se ha indicado anteriormente.

- 35 El uso comprende la preparación de un medicamento para la administración de al menos una formulación, tal y como se indica en la presente memoria, por inyección i.m., s.c. o preferiblemente inyección s.c. profunda.

El uso comprende la preparación de un medicamento para la administración por medio de un dispositivo de administración cargado previamente, tal y como se indica en la presente memoria.

- 40 El uso comprende la preparación de un medicamento para administrar a través de una aguja de calibre no superior a 20, preferentemente de calibre menor que 20, y lo más preferiblemente de calibre 23 o menor.

El uso comprende la preparación de un medicamento para administrar una vez cada 7 a 360 días, preferiblemente 7 a 120 días, más preferiblemente 14 a 60 días.

- 45 En combinación con las características y las características preferidas indicadas en la presente memoria, los dispositivos cargados previamente de la invención pueden tener una o varias de las siguientes características preferidas, de forma independiente o en combinación:

Contienen una formulación preferida, tal y como se indica en la presente memoria.

Comprenden una aguja de calibre menor que 20, preferentemente de calibre no superior a 23.

Contienen una dosis única de 0,05 a 250 mg de análogo de GLP-1, preferiblemente de 0,1 a 100 mg y más preferiblemente 1-50 mg.

Contienen GLP-1(7-37), GLP-1(7-36)amida, TH-0318, liraglutida o AVE-010, a aproximadamente 0,05 a 250 mg.

Contienen una mezcla homogénea de una composición de la invención en forma lista para inyectar.

- 5 Contienen una formulación de los componentes a) a c) para combinar con un análogo de GLP-1 formando de este modo una preformulación de la invención.

Contienen un análogo de GLP-1 para combinar con una formulación de los componentes a) a c), formando de este modo una preformulación de la invención.

- 10 Contienen un volumen total para administrar de no más de 5 ml, preferiblemente no más de 3 ml y más preferiblemente no más de 2 ml.

En combinación con las características y las características preferidas indicadas en la presente memoria, los kits de la invención pueden tener una o varias de las siguientes características preferidas, de forma independiente o en combinación:

Contienen una formulación preferida, tal y como se indica en la presente memoria.

- 15 Contienen un dispositivo cargado previamente, tal y como se indica en la presente memoria.

Contienen una aguja de calibre menor que 20, preferentemente de calibre no superior a 23.

Contienen una dosis única de 0,05 a 250 mg de análogo de GLP-1, preferiblemente de 0,1 a 100 mg y más preferiblemente de 1-50 mg.

Contienen GLP-1(7-37), GLP-1(7-36)amida, TH-0318, liraglutida o AVE-010, a aproximadamente 0,05 a 250 mg.

- 20 Contienen un "kit con dos compartimentos" que comprende por lo menos dos recipientes que contienen una formulación lipídica de la invención y un análogo de GLP-1 en polvo, respectivamente.

Contienen un volumen total para administrar no superior a 5 ml, preferiblemente no más de 3 ml y lo más preferible no más de 2 ml.

- 25 Contienen instrucciones para la administración por una vía y/o con una frecuencia, tal y como se indican en la presente memoria.

Contienen instrucciones de administración para un uso en un método de tratamiento, tal y como se describe en la presente memoria.

La invención se ilustrará seguidamente de forma adicional, haciendo referencia a los siguientes Ejemplos no limitantes y las Figuras adjuntas, en las que:

- 30 La Figura 1 muestra el perfil plasmático de GLP-1(7-36)amida después de la administración subcutánea de dos formulaciones que comprenden GLP-1(7-36)amida y una formulación de placebo, a ratas macho Sprague-Dawley (n = 6).

Ejemplos:

Abreviaturas utilizadas:

- 35 GLP-1 = GLP-1(7-36)amida (sal acetato) = péptido 1 similar al glucagón (PolyPeptide Laboratories, Alemania)

SPC = fosfatidil-colina de soja (Lipoid, Alemania)

EPC = fosfatidil-colina de huevo (Lipoid, Alemania)

GDO = dioleato de glicerol (Danisco, Dinamarca)

P80 = polisorbato 80 (Apoteket, Suecia)

- 40 F68 = pluronic F68 (Sigma-Aldrich, Suecia)

EtOH = etanol (Kemetyl, Suecia)

HAc = ácido acético (Merck, Alemania)

BzOH = alcohol bencílico (Apoteket, Suecia)

PG = propilenglicol (Apoteket, Suecia)

BZB = benzoato de bencilo (Apoteket, Suecia)

NMP = N-metil-pirrolidona (ISP, EE.UU.)

Asc = ácido ascórbico (Sigma-Aldrich, Suecia)

5 EDTA = ácido etilendiaminotetraacético (Sigma-Aldrich, Suecia)

DPP-IV = dipeptidil peptidasa IV

DOPG = dioleoil fosfatidil glicerol (Avanti Polar Lipids, EE.UU.)

Ejemplo 1: Disponibilidad de diversas fases cristalinas líquidas en el depósito mediante la elección de la composición.

10 Formulaciones inyectables que contenían diferentes proporciones de fosfatidil-colina ("PC" - Lipoid S100) y dioleato de glicerol (GDO) y como disolvente EtOH, se prepararon para ilustrar que se pueden conseguir diferentes fases cristalinas líquidas después de equilibrar la formulación precursora del depósito con agua en exceso.

15 Las cantidades apropiadas de PC, GDO y EtOH se pesaron en viales de vidrio y la mezcla se colocó en un agitador hasta que la PC se disolvió completamente para formar una solución líquida clara. A continuación, se añadió GDO para formar una solución homogénea inyectable.

Cada formulación se inyectó en un vial y se equilibró con agua en exceso. El comportamiento de la fase fue evaluado visualmente y entre polarizaciones cruzadas a 25°C. Los resultados se presentan en la Tabla 1.

TABLA 1

Formulación	PC (% en peso)	GDO (% en peso)	EtOH (% en peso)	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	I ₂ /H _{II}
D	63,0	27,0	10,0	H _{II} /L _α

20 L₂ = fase micelar inversa

I₂ = fase cristalina líquida cúbica inversa

H_{II} = fase cristalina líquida hexagonal inversa

L_α = fase laminar

Ejemplo 2: Viscosidad en mezclas de PC/GDO tras la adición de codisolvente.

25 Mezclas de PC/GDO y codisolvente se prepararon de acuerdo con los métodos del Ejemplo 1. El contenido en EtOH se ajustó por evaporando en primer lugar el EtOH desde la mezcla de PC/GDO en un evaporador rotatorio, dejando una mezcla de líquido viscoso, esencialmente solo PC y GDO. Los codisolventes se añadieron a continuación en las proporciones indicadas en la Tabla 2 siguiente.

30 Se permitió que las muestras se equilibraran durante varios días, antes de que se realizaran las mediciones de la viscosidad usando un reómetro Physica UDS 200 a 25°C.

TABLA 2

Muestra	PC/GDO (peso/peso)	EtOH % en peso	Glicerol % en peso	H ₂ O % en peso	Viscosidad mPas
1	50/50	3	-	-	1900
2	50/50	5	-	-	780

ES 2 399 645 T3

Muestra	PC/GDO (peso/peso)	EtOH % en peso	Glicerol % en peso	H ₂ O % en peso	Viscosidad mPas
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
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	-	10	-	8*10 ⁸
20	40/60	-	-	3	2,5*10 ⁸
21	40/60	-	-	5	4*10 ⁷

Este ejemplo ilustra la necesidad de un disolvente con propiedades reductoras 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 con concentraciones de disolvente equivalentes a las muestras que contienen EtOH (comparar con las muestras 13, 14 y 17).

5

Ejemplo 3: Degradación de la formulación de depósito en la rata.

Diversos volúmenes (1, 2, 6 ml/kg) del precursor de depósito (36% en peso de PC, 54% en peso GDO y 10% en peso de EtOH) se inyectaron en la rata y se retiraron de nuevo después de un período de 14 días. Se encontró que cantidades sustanciales de las formulaciones todavía estaban presentes subcutáneamente en la rata después de este tiempo, véase la Tabla 3.

10

TABLA 3

Dosis (ml/kg)	Diámetro medio día 3 (mm)	Diámetro medio 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 4: Preparación de composiciones de depósito de péptido 1 similar al glucagón (GLP-1).

Los precursores del depósito de GLP-1 se prepararon de dos formas diferentes:

- 5 1) GLP-1 se mezcló primero con PC, GDO y EtOH, en donde EtOH se añadió en exceso para facilitar la mezcla. Típicamente, el contenido en EtOH en esta etapa era de aproximadamente 50-80% en peso. El exceso de EtOH se eliminó a continuación por evaporación rotatoria o liofilización y el contenido final en EtOH se ajustó posteriormente como fue necesario.
- 2) GLP-1 se disolvió primero en una pequeña cantidad de agua estéril. Una mezcla líquida preparada con anterioridad de PC, GDO y EtOH, en donde el contenido en EtOH era de aproximadamente 5-10% en peso, se añadió a continuación a la solución de GLP-1/agua. La mezcla resultante se mezcló mediante vórtex durante 1 min.

10 Las composiciones finales de las muestras se proporcionan en la Tabla 4 a continuación. Se emplearon varios niveles de pureza de GDO y fosfatidilcolina de soja y de huevo (PC).

TABLA 4: Composiciones que contienen GLP-1

Formulación	GLP-1 % en peso	PC % en peso	GDO1 % en peso	GDO2 % en peso	GDO3 % en peso	EtOH % en peso	H ₂ O % en peso
A	0,5	44,75	44,75	-	-	10	-
B	0,5	44,75	-	44,75	-	10	-
C	0,5	44,75	-	-	44,75	10	-
D	1,0	44,5	-	-	44,5	10	-
E	1,0	46	-	-	46	7	-
F	1,0	47	-	-	47	5	-
G	2,0	44	-	-	44	10	-
H	2,0	45,5	-	-	45,5	7	-
I	2,0	46,5	-	-	46,5	5	-
J	3,0	46	-	-	46	5	-
K	0,5	35,775	-	-	43,725	10	10
L	1,0	35,55	-	-	43,45	10	10
M	2,0	37,35	-	-	45,65	5	10
N	2,0	32,85	-	-	40,15	10	15
O	2,0	30,4	-	-	45,6	10	12
P	3,0	30	-	-	45	10	12
Q	3,0	31,875	-	-	43,125	10	12
R	3,0	32,4	-	-	39,6	10	15
S	2,0*	46,5	-	-	46,5	5	-
T	2,0*	32,85	-	-	40,15	10	15
U	2,0*	30,4	-	-	45,6	10	12

en donde EtOH es etanol, PC es fosfatidilcolina de soja de Lipoid S100 o fosfatidilcolina de huevo de Lipoid E 80 (marcada con *) y GDO es dioleato de glicerol.

TABLA 5: Calidades de GDO empleadas.

Calidad de GDO (de acuerdo con AC)	Monoglicéridos	Diglicéridos	Triglicéridos

ES 2 399 645 T3

Calidad de GDO (de acuerdo con 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%

Ejemplo 5

5.1 Preparación de una solución madre de lípido.

5 Una solución madre de lípido se preparó añadiendo secuencialmente SPC (1,44 g), GDO (1,44 g), P80 (0,72 g) y EtOH (0,40 g) a un vial de vidrio, seguido de rotación vertical durante 24 h. Se obtuvo una solución madre de lípido, clara y homogénea.

5.2 Preparación de una formulación lípido/GLP-1.

10 Se pesaron 20 mg de GLP-1 (sal de acetato) en un vial y se disolvieron mediante la adición de 0,352 g de una solución acuosa que contenía 2% en peso de HAc, seguido de mezcla por agitación vorticial. A la solución madre acuosa de GLP-1 se añadieron 1,628 g de la solución madre lipídica preparada en 5.1. La formulación resultante se mezcló por agitación vorticial breve, seguida de rotación vertical durante 1 h, proporcionando una formulación de lípido/GLP-1 clara, homogénea y de baja viscosidad.

Composición en % en peso							
Formulación	GLP-1	SPC	GDO	P80	EtOH	HAc	Agua
A	1,0	29,3	29,3	14,7	8,1	0,35	17,25

Ejemplo 6

15 Una solución madre lipídica se preparó de acuerdo con el Ejemplo 5.1, con la siguiente composición: SPC/GDO/EtOH = 42,5/42,5/15% en peso. Se añadieron 2,52 g de esta solución madre lipídica a una solución acuosa de 30 mg de GLP-1 (sal acetato) disuelto en 0,450 g de 2% en peso de HAc. La formulación resultante se mezcló por agitación vorticial breve, seguida de rotación vertical durante 1 h, proporcionando formulación de lípido/GLP-1 clara, homogénea y de baja viscosidad.

Composición en % en peso						
Formulación	GLP-1	SPC	GDO	EtOH	HAc	Agua
B	1,0	35,7	35,7	12,6	0,3	14,7

20

Ejemplo 7

25 Una solución madre lipídica se preparó de acuerdo con el Ejemplo 5.1, con la siguiente composición: SPC/GDO/P80/EtOH = 35/35/20/10% en peso. Se añadieron 0,83 g de esta solución madre lipídica a 3 viales diferentes que contenían 10 mg de GLP-1 (sal acetato) disueltos en 0,160 g de soluciones acuosas que contenían 2% en peso de HAc y 0,1% en peso de Asc o 2% en peso de HAc, 0,1% en peso de Asc y 0,1% en peso de glicina o 2% en peso de HAc, 0,1% en peso de Asc y 0,02% en peso de EDTA (sal disódica). Las formulaciones resultantes se mezclaron por agitación vorticial breve seguida de rotación vertical durante 1 h, proporcionando formulaciones de lípido/GLP-1 claras, homogéneas y de baja viscosidad.

Composición en % en peso										
Formulación	GLP-1	SPC	GDO	P80	EtOH	HAc	Asc	Glicina	EDTA	Agua
C	1,0	29,05	29,05	16,6	8,3	0,32	0,02	-	-	15,66

ES 2 399 645 T3

Composición en % en peso										
Formulación	GLP-1	SPC	GDO	P80	EtOH	HAc	Asc	Glicina	EDTA	Agua
D	1,0	29,05	29,05	16,6	8,3	0,32	0,02	0,02	-	15,64
E	1,0	29,05	29,05	16,6	8,3	0,32	0,02	-	0,003	15,657

Ejemplo 8

5 Soluciones madre lipídicas se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 5.1 con composiciones, tal y como se indica en la tabla a continuación. La solución madre lipídica respectiva se añadió a GLP-1 en polvo en viales de vidrio, de acuerdo con las composiciones indicadas en la tabla siguiente. Las formulaciones resultantes se mezclaron agitando los viales con la mano, dando como resultado GLP-1 en polvo suspendido en las formulaciones líquidas de lípidos. Las formulaciones se inyectaron (jeringuilla 23 G) en exceso de solución salina (0,9% p/v de NaCl) dando como resultado la formación de depósitos casi esféricos que encapsulaban la suspensión de GLP-1.

Composición en % en peso									
Formulación	GLP-1	SPC o EPC*	GDO	α-tocoferol	EtOH	PG	BzOH	BzB	NMP
F	1,0	44,5	44,55	-	9,9	-	-	-	-
G	1,0	44,55*	44,55	-	9,9	-	-	-	-
H	2,0	44,1	44,1	-	9,8	-	-	-	-
I	2,0	44,1	44,1	-	-	9,8	-	-	-
J	2,0	45,57	45,57	-	4,9	-	1,96	-	-
K	2,0	45,57*	45,57	-	4,9	-	1,96	-	-
L	2,0	45,57	45,57	-	4,9	-	-	1,96	-
M	2,0	44,1	44,1	-	4,9	-	4,9	-	-
N	2,0	44,1	44,1	-	4,9	-	-	4,9	-
O	1,0	44,55	44,55	-	-	6,93	2,97	-	-
P	1,0	41,43	50,64	-	6,93	-	-	-	-
Q	1,0	47,0	47,0	-	5,0	-	-	-	-
R	1,0	44,6	44,6	-	4,9	-	-	-	4,9
S	2,0	45	45	-	4,0	-	-	-	4,0
T	2,0	35,24	-	52,86	9,9	-	-	-	-
U	2,0	34,46	-	51,68	9,9	-	1,96	-	-
V	2,0	25,84	-	60,3	9,9	-	1,96	-	-

10 Ejemplo 9

Una solución madre lipídica se preparó de acuerdo con el Ejemplo 5.1, con la siguiente composición: SPC/GDO/P80/EtOH = 37,5/37,5/15/10% en peso. Se añadieron 0,83 g de esta solución madre lipídica a un vial que contenía 10 mg de GLP-1 (sal acetato) disuelto en 0,160 g de solución acuosa que contenía 2% en peso de HAc. La formulación resultante se mezcló por agitación vorticial breve, seguida de rotación vertical durante 1 h, proporcionando una formulación de lípido/GLP-1 clara, homogénea y de baja viscosidad.

ES 2 399 645 T3

Composición en % en peso							
Formulación	GLP-1	SPC	GDO	P80	EtOH	HAc	Agua
X	1,0	31,13	31,13	12,45	8,3	0,32	15,68

Ejemplo 10

- 5 Una solución madre lipídica se preparó de acuerdo con el Ejemplo 5.1, con la composición SPC/GDO/EtOH = 46/46/8% en peso. GLP-1 (20 mg/ml) se disolvió en soluciones acuosas (el pH se ajustó con HCl (ac) o NaOH (ac) según se requirió para disolver GLP-1) con las composiciones indicadas en la tabla a continuación. Pequeños volúmenes (100 µl) de las soluciones acuosas de GLP-1 se añadieron a viales de vidrio, seguido de congelación rápida a -85°C. Los viales se transfirieron a continuación a una secadora por congelación y se liofilizaron. A los polvos resultantes se añadieron 100-200 mg de la solución madre lipídica, seguido de mezcla por agitación vorticial. Los polvos que contenían GLP-1 se suspendieron en la formulación lipídica líquida (10-20 mg de GLP-1/g de formulación). Las formulaciones se inyectaron (jeringuilla 23G) en exceso de solución salina (0,9% p/v de NaCl) dando como resultado la formación de depósitos casi esféricos que encapsulaban la suspensión de GLP-1 en polvo.

Composición en mg/ml									
Solución ac.	Sacarosa	Trehalosa	Lactosa	Glicina	Citrato*	Glutamato	Metionina	P80	F68
1	40	-	-	20	-	-	-	-	-
2	40	-	-	-	-	20	-	-	-
3	40	-	-	-	-	-	20	-	-
4	40	-	-	-	20	-	-	1	-
5	40	-	-	-	20	-	-	-	1
6	20	-	-	-	20	20	-	-	1
7	-	40	-	20	-	-	-	-	-
8	-	40	-	-	20	20	-	-	-
9	-	40	-	-	40	-	-	1	-
10	-	40	-	-	-	20	-	-	1
11	-	20	-	20	20	-	-	-	1
12	-	-	40	20	20	-	-	-	-
13	-	-	40	-	-	20	-	1	-
14	-	-	40	-	-	-	20	-	1
15	-	-	20	-	20	20	-	-	1

* (sal disódica)

15 Ejemplo 11

- 20 Una solución madre lipídica se preparó de acuerdo con el Ejemplo 5.1, con la composición SPC/GDO/EtOH = 46/46/8% en peso. GLP-1 (1 mg/ml) se disolvió en 30 ml de una solución acuosa que contenía sacarosa (2 mg/ml), glicina (1 mg/ml), citrato (1 mg/ml) y F68 (0,05 mg/ml) (el pH se ajustó con HCl (ac) según se requirió para disolver el GLP-1). La solución acuosa de GLP-1 se secó por pulverización (secadora por pulverización de Büchi Mini) para formar un polvo que contenía GLP-1. Al polvo resultante (50 mg) se añadieron 450 mg de la solución madre lipídica, seguido de mezcla por agitación vorticial. El polvo que contenía GLP-1 se suspendió por lo tanto en la formulación lipídica líquida. La formulación se inyectó (jeringuilla 23G) en exceso de solución salina (0,9% p/v de NaCl), dando como resultado la formación de un depósito casi esférico que encapsulaba la suspensión de GLP-1 en polvo.

Ejemplo 12

Una solución madre lipídica se preparó de acuerdo con el Ejemplo 5.1, con la siguiente composición: SPC/GDO/P80/EtOH = 44,2/44,2/1,6/10% en peso. Se añadieron 0,99 g de esta solución madre lipídica a un vial que contenía 10 mg de GLP-1 en polvo. La formulación resultante se mezcló agitando el vial con la mano dando como resultado que el GLP-1 en polvo se suspendió en la formulación lipídica líquida. La formulación se inyectó (jeringuilla 23G) en exceso de solución salina (0,9% p/v de NaCl) dando como resultado la formación de un depósito casi esférico que encapsulaba el GLP-1 suspendido.

Ejemplo 13

13. Estudios en animales - Procedimiento general

El primer día del estudio, las ratas (machos Sprague-Dawley) se pesaron y se prepararon para el experimento mediante la inserción de un catéter venoso de acuerdo con procedimientos convencionales. Brevemente, las ratas fueron anestesiadas con enflurano y buprinorfina. Un catéter de silicona se insertó en la vena yugular, fijado y canalizado por debajo de la piel hasta la parte dorsal del cuello, en donde se externalizó para el muestreo de sangre. Las ratas pudieron recuperarse durante 48 horas antes de la dosificación.

El catéter se lavó con 0,9% de NaCl con 50 UI/ml de heparina una vez al día. Después de la recuperación, los animales se pesaron y se inyectó por vía subcutánea la Formulación B (Ejemplo 6) y la Formulación F (Ejemplo 8) (n = 6 por formulación) con anestesia ligera y una dosis de 10 mg de GLP-1/kg y un volumen de dosis de 1 ml/kg. Una formulación placebo que comprendía SPC/GDO/EtOH = 45/45/10% en peso, se inyectó (n = 6) como referencia, con un volumen de dosis de 1 ml/kg. Los animales tuvieron libre acceso a agua y comida después de la dosificación.

13.2 Muestreo

Las muestras de sangre se recogieron antes de la dosis, y 1 hora, 3 horas, 6 horas, 1 día, 2 días, 7 días, 14 días, 21 días y 28 días después de la dosificación. Muestras de sangre de 0,4 ml se recogieron en tubos de ensayo enfriados con hielo, tratados con EDTA. Un inhibidor de DPP-IV a disposición comercial, se añadió a los tubos de ensayo. Después de cada muestreo, se dio 0,9% de NaCl estéril (con EDTA 10 mM) a las ratas para inyectar a través del catéter, para compensar el volumen de sangre perdida.

13.3 Bioanálisis

Las muestras se almacenaron a <-80°C antes del análisis. La concentración de GLP-1 en las muestras de plasma con EDTA se midió mediante un ELISA comercial (kit para ELISA "Glucagon-Like Peptide-1" (activo), nº de catálogo EGLP-35K, de Linco Research).

13.4 Resultados

La Figura 1 muestra los perfiles de la PK. Se puede observar que los niveles plasmáticos de GLP-1 eran significativamente elevados en comparación con el placebo, durante un periodo de 28 días. Es importante destacar que no había fase de retardo de la liberación y que los niveles plasmáticos de GLP-1 estables de la meseta, se alcanzaron 2 días después de la inyección de ambas formulaciones. La duración de las formulaciones de depósito de GLP-1 es notable, considerando la semivida plasmática muy corta (<5 min) del péptido.

Ejemplo 14

Una solución madre lipídica se preparó de acuerdo con el Ejemplo 5.1, con la siguiente composición: SPC/GDO/DOPG/EtOH = 44/46/2/8% en peso. La solución madre lipídica (0,49 g) se añadió a GLP-1 en polvo (10 mg) en un vial de vidrio. La formulación resultante se mezcló agitando el vial con la mano, dando como resultado que el GLP-1 en polvo se suspendió en la formulación lipídica líquida. La formulación se inyectó (jeringuilla 23G) en exceso de solución salina (0,9% p/v de NaCl) dando como resultado la formación de un depósito casi esférico que encapsulaba el GLP-1 suspendido.

REIVINDICACIONES.

1. Una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:
- a) al menos un diacil lípido neutro y/o un tocoferol;
 - b) al menos un fosfolípido;
- 5 c) al menos un disolvente orgánico biocompatible;
- d) 0,02 a 12% en peso de al menos un análogo de GLP-1;
- en donde la preformulación forma o es capaz de formar, al menos una estructura de fase cristalina líquida después de la puesta en contacto con un fluido acuoso; en donde la relación de a:b está en el intervalo de 40:60 a 70:30 en peso.
- 10 2. Una preformulación de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una mezcla de baja viscosidad de:
- a) al menos un diacilglicerol;
 - b) al menos una fosfatidil-colina;
 - c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;
 - d) 0,02 a 12% en peso de al menos un análogo de GLP-1;
- 15 en donde la preformulación forma o es capaz de formar, al menos una estructura de fase cristalina líquida después de la puesta en contacto con un fluido acuoso; en donde la relación de a:b está en el intervalo de 40:60 a 70:30 en peso.
3. Una preformulación de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el componente a) comprende GDO.
- 20 4. Una preformulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el componente b) comprende PC de soja.
5. Una preformulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el componente c) comprende etanol.
- 25 6. Una preformulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicha preformulación comprende al menos un análogo de GLP-1 seleccionado entre GLP-1 natural, liraglutida, TH-0318, exenatida y/o AVE-010.
7. Una preformulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha preformulación comprende adicionalmente al menos un agente de fragmentación de poli(óxido de etileno).
8. Uso de:
- 30 a) al menos un diacil lípido neutro y/o un tocoferol;
- b) al menos un fosfolípido;
 - c) al menos un disolvente orgánico biocompatible;
 - d) 0,02 a 12% en peso de al menos un análogo de GLP-1;
- en donde la relación de a:b está en el intervalo de 40:60 a 70:30 en peso;
- 35 en la preparación de un medicamento de preformulación de baja viscosidad para uso en la formación *in vivo* de un depósito para el tratamiento de al menos un trastorno seleccionado entre la diabetes de tipo 1, la diabetes de tipo 2, el exceso de peso corporal y la obesidad.
9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende el uso de al menos una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 40 10. Un dispositivo de administración desechable cargado previamente con una dosis medida de una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:
- a) al menos un diacil lípido neutro y/o un tocoferol;
 - b) al menos un fosfolípido;

- c) al menos un disolvente orgánico biocompatible;
- d) 0,02 a 12% en peso de al menos un análogo de GLP-1;
- en donde la relación de a:b está en el intervalo de 40:60 a 70:30 en peso.
- 5 11. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 10, que contiene una formulación de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7.
12. El dispositivo de acuerdo con las reivindicaciones 10 u 11, que contiene una dosis única de 0,05 a 250 mg de análogo de GLP-1.
13. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 10, que contiene una mezcla de baja viscosidad de los componentes a) a c) tal y como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 10 14. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, que contiene un volumen total a administrar de no más de 5 ml.
15. Un kit para la administración de al menos un análogo de GLP-1, conteniendo dicho kit
- una dosis medida de una formulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:
 - a) al menos un diacilglicerol;
 - 15 b) al menos una fosfatidil-colina;
 - c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno; y
 - d) 0,02 a 12% en peso de al menos un análogo de GLP-1;
- en donde la relación de a:b está en el intervalo de 40:60 a 70:30 en peso; y
- un dispositivo de administración desechable.
- 20 16. El kit de acuerdo con la reivindicación 15, que incluye un dispositivo de administración de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14.
17. El kit según cualquiera de las reivindicaciones 15 o 16, que contiene una aguja de calibre inferior a 20.
18. El kit según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, que contiene una dosis única de 0,05 a 250 mg de análogo de GLP-1.
- 25 19. El kit según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, que contiene GLP-1 natural, liraglutida, TH-0318, exenatida y/o AVE-010 a razón de aproximadamente 0,05 a 250 mg.
20. Un kit para la formación de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que es un kit con dos componentes que comprende:
- 30 i) un primer recipiente que contiene una mezcla de baja viscosidad de los componentes a) a c), tal y como se describen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7;
- ii) un segundo recipiente que contiene al menos un análogo de GLP-1.

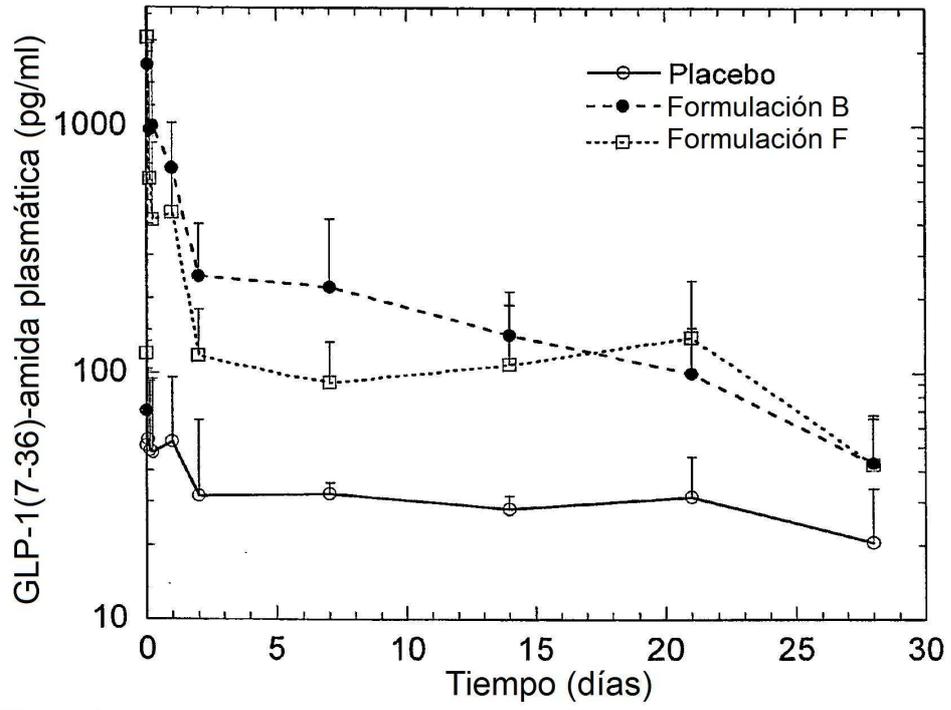


Figura 1