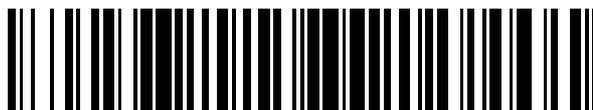


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 458 992**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2005 E 05818606 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 1845942**

54 Título: **Formulaciones de análogos de GnRH**

30 Prioridad:

14.01.2005 GB 0500807

18.04.2005 GB 0507811

06.06.2005 WO PCT/GB2005/002217

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

07.05.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 458 992 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 GnRH

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 agonistas y/o antagonistas de GnRH y a métodos de tratamiento con dichas formulaciones. En particular, la invención se refiere a preformulaciones de componentes anfífilicos y al menos un agonista y/o un antagonista de GnRH u otro agente activo para la aplicación parenteral, que sufren una transición de fase tras la exposición a fluidos acuosos, tales como fluidos corporales, formando con ello una matriz de liberación controlada.

Muchos agentes bioactivos, que incluyen productos farmacéuticos, nutrientes, vitaminas, etc., tienen una "ventana funcional". Es decir, existe un intervalo de concentraciones en las que puede observarse que estos agentes proporcionan algún efecto biológico. Cuando la concentración en la parte apropiada del cuerpo (por ejemplo, de modo local, o según se demuestra mediante la concentración sérica) disminuye por debajo de cierto nivel, no puede atribuirse un efecto beneficioso al agente. De modo similar, en general existe un nivel de concentración superior por encima del cual no se obtienen más beneficios aumentando la concentración. En algunos casos, el aumento de la concentración por encima de un nivel concreto produce efectos no deseados o incluso peligrosos.

Algunos agentes bioactivos tienen una larga semivida biológica y/o una ventana funcional ancha y, por tanto, pueden administrarse de vez en cuando y mantienen una concentración biológica funcional a lo largo de un periodo largo de tiempo (por ejemplo, de 6 horas a varios días). En otros casos, la velocidad de eliminación es alta y/o la ventana funcional es estrecha y, por tanto, para mantener una concentración biológica dentro de esta ventana son necesarias unas dosis regulares (o incluso continuas) de una cantidad pequeña. Esto puede ser particularmente difícil cuando sean deseables o necesarias unas vías de administración no orales (por ejemplo, administración parenteral), puesto que la autoadministración puede ser difícil y, por tanto, provocar molestias y/o bajo cumplimiento por parte del paciente. En estos casos, sería ventajoso que una única administración proporcionase el agente activo a un nivel terapéutico a lo largo del periodo completo en el que se necesita su actividad.

La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (también denominada hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) y gonadorelina) es una hormona decapeptídica natural que actúa sobre todo sobre la glándula pituitaria en seres humanos. El efecto de la GnRH es liberar hormonas pituitarias, tales como la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH) y contribuir al control hormonal de procesos, tales como la ovulación. La liberación de LH (también conocida como gonadotropina) estimula la esteroidogénesis ovárica y testicular y, así, controla los niveles de progesterona, estrógeno y testosterona/dihidrotestosterona (DHT).

La propia GnRH es un decapeptido postraduccionalmente modificado con la estructura piro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂ (GnRH-I). También se conocen dos variantes naturales, GnRH-II, que tiene sustituciones 5-His, 7-Trp, 8-Tyr, y GnRH-III, que tiene 7-Trp, 8-Leu. Se conocen varios análogos peptídicos con propiedades agonistas, la mayoría de los cuales tienen la 10-Gly-NH₂ reemplazada por N-Et-NH₂. La fertirelina tiene solo una sustitución 10-Gly a N-Et-NH₂, mientras que los análogos tienen más sustituciones con respecto a GnRH-I, e incluyen leuprorelina (leuprolida) (6-D-Leu), buserelina (6-Ser(Bu¹)), histrelina (6-d-His(ImbzI)), deslorelina (6-d-Trp). Atro agonista nonapeptídico habitual es la goserelina, que está sustituida con 6-Ser(Bu¹) y tiene 10-Gly-NH₂ reemplazada por AzaGly-NH₂. La narafelina (6-d-Nal) y la triptorelina (6-d-Trp) mantienen ambas el grupo 10-Gly-NH₂. Las estructuras de los dos agonistas de GnRH más habituales (leuprolida y goserelina) se muestran a continuación.

Leuprolida: piro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-N-Et-NH₂ (acetato)

Goserelina: piro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu¹)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ (acetato)

También se conoce un número pequeño de antagonistas de GnRH, de nuevo basándose en la estructura de GnRH-I. Estos incluyen abarelix (D-Ala-D-Phe-D-Ala-Ser-Tyr-D-Asp-Leu-Lys(Pr)-Pro-D-Ala), antarelix (D-Nal-D-Phe-D-Pal-Ser-Phe-D-Hcit-Leu-Lys(Pr)-Pro-D-Ala), cetorelix (D-Nal-D-Phe-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-D-Ala), ganirelix (D-Nal-D-Phe-D-Pal-Ser-Tyr-D-hArg-Leu-HArg-Pro-D-Ala), itrelix (D-Nal-D-Phe-D-Pal-Ser-NicLys-D-NicLys-Leu-Lys(Pr)-Pro-D-Ala) y Nal-Glu (D-Nal-D-Phe-D-Pal-Ser-D-Glu-D-Glu-Leu-Arg-Pro-D-Ala).

La administración de dosis individuales de un agonista de GnRH, tal como leuprolida, estimula la liberación por la pituitaria de gonadotropinas (es decir, LH y FSH), dando como resultado unas mayores concentraciones séricas de LH y FSH y la estimulación de la esteroidogénesis ovárica y testicular. Se observan incrementos transitorios en el suero de testosterona y dihidrotestosterona (DHT) en hombres y en las concentraciones séricas de estrona y estradiol en mujeres premenopáusicas durante la terapia inicial con dosis diarias individuales del fármaco.

Aunque el efecto de un potente agonista de GnRH durante una terapia a corto plazo y/o intermitente es la estimulación de la esteroidogénesis, el principal efecto del fármaco en animales y seres humanos durante una administración a largo plazo es la inhibición de la secreción de gonadotropina y la supresión de la esteroidogénesis ovárica y testicular. El mecanismo o mecanismos de acción exactos no han sido totalmente aclarados, pero una terapia continua con un agonista de GnRH parece producir una disminución en el número de receptores de GnRH

de la pituitaria y/o de LH testiculares, dando como resultado una desensibilización de la pituitaria y/o testicular, respectivamente. El fármaco no parece afectar a la afinidad de los receptores por la gonadotropina. El mecanismo de acción de la leuprolida también puede implicar la inhibición y/o la inducción de enzimas que controlan la esteroidogénesis. Otros mecanismos de acción pueden incluir la secreción de una molécula de LH con actividad biológica alterada o la alteración de los patrones pulsátiles normales de la secreción de LH y FSH.

Una serie de graves indicaciones médicas están relacionadas y/o se ven afectadas por la concentración de hormonas esteroides gonadales. Estas incluyen ciertas enfermedades neoplásicas, que incluyen cánceres, en especial de mama y próstata, e hipertrofia prostática benigna; pubertad prematura o retrasada en adolescentes; hirsutismo; enfermedad de Alzheimer; y ciertos trastornos relacionados con el sistema reproductor, tales como hipogonadismo, anovulación, amenorrea, oligospermia, endometriosis, leiomiomata (fibroides uterinos), síndrome premenstrual y enfermedad del ovario poliquístico. El control de este sistema también es importante en los métodos de fecundación *in vitro*.

Aunque podría esperarse que un tratamiento con un agonista de GnRH exacerbe los trastornos afectados por la concentración de hormonas esteroides gonadales, el efecto de infrarregulación analizado anteriormente produce una disminución de estas hormonas hasta un nivel de castración si la terapia continua durante aproximadamente 2 semanas o más. Como resultado, tumores receptivos a hormonas, tales como ciertos cánceres de próstata y de mama, así como la pubertad precoz y muchos de los otros trastornos mencionados anteriormente pueden ser mejorados o paliados por una terapia con un agonista de GnRH a largo plazo.

Evidentemente, los tratamientos que implican una terapia en curso a largo plazo, en especial cuando una dosificación intermitente puede producir una inversión del efecto deseado, requieren un control y un cumplimiento por parte del paciente cuidadosos para asegurarse de que se logra el efecto deseado. La necesidad de una dosificación a largo plazo estable con agonistas de GnRH ha conducido al desarrollo de un pequeño número de formulaciones de liberación sostenida, en particular del análogo leuprolida (véase anteriormente). El producto basado en leuprolida que se ha introducido más recientemente es Eligard (Atrix Laboratories), que comprende una formulación de polímeros de poli(DL-lactida-co-glicólido) (PLG) disuelta en *N*-metilpirrolidona (NMP), a la cual se le añade leuprolida poco antes de la administración. El Eligard está disponible como productos de liberación lenta en 1 mes, 3 meses y 4 meses. Las principales desventajas de este sistema de administración se encuentran en la naturaleza del vehículo de la administración y la complejidad de la administración. También está disponible un producto de depósito de liberación lenta ("depot") de leuprolida denominado Lupron y un producto de depósito de liberación lenta de triptorelina denominado Trelstar LA, que se administran como suspensiones de microesferas de PLGA. De nuevo, la administración es compleja y la naturaleza de los depósitos de liberación lenta no es ideal.

En particular, el sistema Eligard se suministra en dos jeringas que deben unirse, contenidas en un kit que incluye tres cartuchos, tapones, agujas y émbolos de sustitución. La composición puede conservarse durante solo 5 días sin refrigeración y debe constituirse y administrarse en 30 minutos. El mezclado y la administración requiere 17 etapas distintas, que incluyen la retirada y la sustitución de los émbolos de las jeringas, la unión de las dos jeringas y el mezclado mediante la transferencia de los contenidos repetidamente entre ellas. Evidentemente, este método requiere un médico de considerable experiencia para que la administración tenga éxito, e incluso unas manos expertas requerirían un tiempo significativo para realizar el procedimiento. Por tanto, sería una ventaja considerable proporcionar un producto de depósito de liberación lenta con una actuación similar en una forma "lista para administrar", preferiblemente como un líquido inyectable sencillo que pueda ser administrado directamente tan solo mediante una técnica de inyección habitual.

Las formulaciones de liberación lenta de análogos de GnRH existentes también deben administrarse mediante una aguja bastante grande, generalmente de calibre 20 o más ancho. Esto es necesario como resultado de la naturaleza de los sistemas de dosificación poliméricos utilizados, que generalmente son dispersiones de polímeros o suspensiones de microesferas poliméricas. Evidentemente, sería una ventaja proporcionar un sistema de una disolución homogénea de baja viscosidad que pueda administrarse con facilidad a través de una aguja estrecha, disminuyendo así las molestias del paciente durante el procedimiento. Otra cuestión importante es la disminución del tiempo de preparación de los pacientes o profesionales sanitarios antes de la administración real al paciente.

Los polímeros de polilactato, poliglicolato y poli-lactato-co-glicolato utilizados generalmente para degradar las formulaciones de liberación lenta también son la causa de algo de irritación, al menos en algunos pacientes. En particular, estos polímeros generalmente contienen cierta proporción de impurezas de ácido acético, que irritan el sitio de inyección cuando se produce la administración. Cuando después el polímero se degrada, el ácido láctico y el ácido glicólico son los productos de la degradación, de modo que se produce aún más irritación. Como resultado de los efectos combinados de la administración con una aguja más ancha y los contenidos irritantes, las molestias en el sitio de la administración y la formación de tejido cicatricial conectivo son mayores que las deseables.

Otra limitación de los sistemas de depósito de liberación lenta de análogos de GnRH existentes es que la dosificación no puede adaptarse con facilidad para que se ajuste a pacientes concretos. Una indicación concreta para la cual se ha demostrado que los análogos de GnRH son eficaces es para el retraso de la pubertad precoz, pero en esta indicación existe una variación considerable en el peso del sujeto y debe realizarse un ajuste de la dosis según el peso. Sin embargo, un sistema de depósito de liberación lenta que comprende un polvo seco

prepesado que se disuelve o se dispersa en un vehículo para inyección por medio de un par de jeringas conectadas no permite este control, a menos que se proporcione una considerable gama de dosis premedidas. La formulación de depósito de liberación lenta no puede ser parcialmente administrada porque la disolución del agente activo dentro de la disolución polimérica puede que no sea homogénea. Así, sería una ventaja considerable tener un precursor de depósito de liberación lenta homogéneo, que permita decidir la administración de una dosis basada en el sujeto concreto en el momento de la administración.

Desde el punto de vista de la administración del fármaco, las composiciones de depósitos de liberación lenta poliméricas en general tienen la desventaja de aceptar solo cargas de fármaco relativamente bajas y de tener una perfil de liberación de "explosión/retraso". La naturaleza de la matriz polimérica, en especial cuando se aplica como una disolución o prepolímero, provoca una explosión inicial de liberación del fármaco cuando la composición se administra por primera vez. A esto le sigue un periodo de liberación lenta, mientras comienza la degradación de la matriz, seguido por último de un aumento en la velocidad de liberación hasta el perfil sostenido deseado. Este perfil de liberación de explosión/retraso puede provocar que la concentración *in vivo* del agente activo explote por encima de la ventana funcional inmediatamente después de la administración, y que después disminuya por debajo de la parte inferior de la ventana funcional durante el periodo de retraso, antes de alcanzar una concentración funcional sostenida. Evidentemente, desde un punto de vista funcional y toxicológico, este perfil de explosión/retraso es indeseable y podría ser peligroso. También puede limitar la concentración de equilibrio que puede proporcionarse debido al peligro de efectos adversos en el punto de "pico".

Evidentemente, en el caso de los agonistas de GnRH, el momento del periodo de "explosión", inmediatamente después de la administración, es el momento en el que la composición está teniendo precisamente el efecto opuesto al deseado tras haberse establecido el equilibrio. Cuando se administra por primera vez, las propiedades agonistas provocan un aumento transitorio en la producción de hormonas esteroides que, en el caso de un cáncer de próstata avanzado, por ejemplo, puede provocar una exacerbación de los síntomas de problemas urinarios e incluso parálisis. Existen informes de pacientes que han muerto como resultado de esta fase inicial, incluso sin haberse producido un efecto de "explosión" y así, evidentemente, sería preferible evitar una explosión después de que se haya establecido el mantenimiento. Además, se administra una cantidad innecesariamente elevada del péptido a los pacientes en la fase inicial de "explosión", que podría producir efectos tóxicos y un aumento en el coste de los artículos.

La fabricación de suspensiones y microesferas de PLGA además es considerablemente difícil con ciertos sistemas de depósito de liberación lenta existentes. En particular, puesto que las esferas son partículas y los polímeros obturan las membranas, en general no pueden esterilizarse por filtración y, además, puesto que el copolímero de PLGA se funde a aproximadamente 40 °C, tampoco pueden tratarse con calor para su esterilización. Como resultado, debe realizarse un proceso de fabricación complejo bajo condiciones de alta esterilidad.

Los presentes inventores ahora han demostrado que proporcionando una preformulación que comprende ciertos componentes anfífilos, al menos un análogo de GnRH y un disolvente biológicamente tolerable en una fase de baja viscosidad, tal como una disolución molecular, puede generarse una preformulación que soluciona muchas de las insuficiencias de las formulaciones de depósito de liberación lenta de análogos de GnRH previas. En particular, la preformulación es fácil de fabricar, puede esterilizarse por filtración, tiene baja viscosidad (lo cual permite una administración fácil y menos dolorosa, generalmente a través de una aguja estrecha), permite incorporar un alto nivel de agente bioactivo (y así potencialmente permite utilizar una menor cantidad de composición), requiere inyecciones más superficiales y/o forma una composición de depósito de liberación lenta no laminar *in vivo* deseada que tiene un perfil de liberación de "no explosión" o de "explosión" controlable. Además, las composiciones están formadas por materiales que no son tóxicos, son biotolerables y biodegradables, que pueden administrarse por vía intramuscular, subcutánea y a diversas cavidades.

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

- a) al menos un diacilglicerol;
- b) al menos una fosfatidilcolina;
- c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;
- d) al menos un análogo de GnRH;

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

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

En un segundo aspecto de la invención, también se proporciona un método de administración de un análogo de GnRH al cuerpo de un ser humano o de un animal no humano (preferiblemente mamífero), comprendiendo dicho método la administración parenteral (por ejemplo, intramuscular, o preferiblemente subcutánea) de una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

- 5 a) al menos un diacilglicerol;
- b) al menos una fosfatidilcolina;
- c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;
- d) al menos un análogo de GnRH;

10 para formar al menos una estructura de fase cristalina líquida tras el contacto con un fluido acuoso *in vivo* después de la administración. Preferiblemente, la preformulación administrada en dicho método es una preformulación de la invención según se describe en la presente.

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

- 15 a) al menos un diacilglicerol;
- b) al menos una fosfatidilcolina;
- c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;
- d) al menos un análogo de GnRH;

a un fluido acuoso *in vivo*.

20 Preferiblemente, la preformulación administrada es una preformulación de la presente invención según se describe en la presente.

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

- 25 a) al menos un diacilglicerol;
- b) al menos una fosfatidilcolina;
- c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;

30 y disolver o dispersar al menos un análogo de GnRH 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 formada de esta manera es una formulación de la invención según se describe en la presente.

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

- a) al menos un diacilglicerol;
- b) al menos una fosfatidilcolina;
- c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;
- 35 d) al menos un análogo de GnRH;

para la fabricación de una preformulación para su uso en la administración sostenida de dicho análogo de GnRH, en el que dicha preformulación es capaz de formar al menos una estructura de fase cristalina líquida tras ponerse en contacto con un fluido acuoso.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un sujeto mamífero humano o no humano que lo necesite con un análogo de GnRH, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

- a) al menos un diacilglicerol;
- b) al menos una fosfatidilcolina;
- c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;

d) al menos un análogo de GnRH.

Preferiblemente, el método de tratamiento es un método para el tratamiento de al menos un trastorno seleccionado de enfermedades neoplásicas, que incluyen cánceres, en especial de mama y próstata, e hipertrofia prostática benigna; pubertad prematura o retrasada en adolescentes; hirsutismo; enfermedad de Alzheimer; y ciertos trastornos relacionados con el sistema reproductor, tales como hipogonadismo, anovulación, amenorrea, oligospermia, endometriosis, leiomiomata (fibroides uterinos), síndrome premenstrual y enfermedad del ovario poliquístico. El método también puede ser un método de fecundación *in vitro* (FIV).

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

a) al menos un diacilglicerol;

b) al menos una fosfatidilcolina;

c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;

d) al menos un análogo de GnRH;

para la fabricación de un medicamento de preformulación de baja viscosidad de un medicamento para su uso en la formación *in vivo* de un depósito de liberación lenta para el tratamiento de enfermedades neoplásicas, que incluyen cánceres, en especial de mama y próstata, e hipertrofia prostática benigna; pubertad prematura o retrasada en adolescentes; hirsutismo; enfermedad de Alzheimer; y ciertos trastornos relacionados con el sistema reproductor, tales como hipogonadismo, anovulación, amenorrea, oligospermia, endometriosis, leiomiomata (fibroides uterinos), síndrome premenstrual, o enfermedad del ovario poliquístico, o para su uso como parte de un tratamiento de FIV.

Las preformulaciones de la presente invención son muy ventajosas porque son estables durante una conservación prolongada en su forma "lista para la administración" final. Como resultado, pueden ser suministradas con facilidad para su administración por profesionales sanitarios o por pacientes o sus cuidadores, que no necesitan ser profesionales sanitarios totalmente formados y pueden no tener la experiencia o la habilidad para preparar preparaciones complejas.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un dispositivo de administración desechable (que también incluye un componente del dispositivo) precargado con una dosis medida de una preformulación de la presente invención. Este dispositivo generalmente contendrá una única dosis lista para la administración y en general estará envasado de modo estéril, de forma que la composición se conserva dentro del dispositivo hasta la administración. Los dispositivos adecuados incluyen cartuchos, ampollas y, en particular, jeringas y cilindros de jeringas, con agujas integrales o con accesorios convencionales (por ejemplo, luer) adaptados para alojar una aguja desechable adecuada.

Los dispositivos precargados de la invención también puede ser incluidos, de forma adecuada, en un kit de administración, formando dicho kit otro aspecto de la invención. En otro aspecto, la invención proporciona, por tanto, un kit para la administración de al menos un análogo de GnRH, conteniendo dicho kit una dosis medida de una formulación de la invención y, opcionalmente, un dispositivo de administración o un componente de este. Preferiblemente, la dosis estará alojada dentro del dispositivo o componente, que será adecuado para la administración intramuscular o, preferiblemente, subcutánea. Los kits pueden incluir otros componentes de la administración, tales como agujas, torundas, etc., y contendrán opcional y preferiblemente instrucciones para la administración. Estas instrucciones generalmente se refieren a la administración mediante una vía según se describe en la presente y/o al tratamiento de una enfermedad indicada anteriormente en la presente.

Las formulaciones de la presente invención generan una fase cristalina líquida no laminar después de la administración. El uso de estructuras de fase no laminares (tales como fases cristalinas líquidas) para la administración de agentes bioactivos en la actualidad está relativamente bien establecida. Estas estructuras se forman cuando un compuesto anfífilo se expone a un disolvente, porque el anfífilo tiene grupos polares y apolares que se agrupan para formar regiones polares y apolares. Estas regiones pueden solubilizar con eficacia compuestos polares y apolares. Además, muchas de las estructuras formadas por anfífilos en disolventes polares y/o apolares tienen un área bastante considerable de límite polar/apolar en las que otros compuestos anfífilos pueden adsorberse y establecerse. Los anfífilos también pueden formularse para proteger a agentes activos, al menos hasta cierto punto, de entornos biológicos agresivos, que incluyen enzimas, y así proporcionan un control ventajoso de la liberación y la estabilidad del agente activo.

La formación de regiones no laminares en los diagramas de fase anfífilo/agua, anfífilo/aceite y anfífilo/aceite/agua es un fenómeno muy conocido. Estas fases incluyen fases cristalinas líquidas, tales como las fases cúbica P, cúbica D, cúbica G y hexagonal, que son fluidos a nivel molecular pero muestran un orden de largo alcance significativo, y la fase L3 que comprende una red bicontinua de múltiples interconexiones de láminas de bicapa que no son laminares pero carecen del orden de largo alcance de las fases cristalinas líquidas. Dependiendo de la curvatura de sus láminas de anfífilos, estas fases pueden describirse como normales (curvatura media hacia la región apolar) o inversas (curvatura media hacia la región polar). Las fases L3 y cristalinas líquidas no laminares son sistemas

termodinámicamente estables. Es decir, no son simplemente un estado metaestable que se separará y/o se reformará en capas, fases laminares o similares, sino que son la forma termodinámica estable de la mezcla de lípido/disolvente.

5 Es importante que las preformulaciones de la invención no sean cristalinas líquidas antes de la administración, porque la masa de la fase cristalina líquida en general es muy viscosa. Por tanto, las preformulaciones son formulaciones de baja viscosidad, que no son cristalinas líquidas, que sufren un cambio de fase tras la administración para formar una masa cristalina líquida. Los ejemplos particularmente preferidos de mezclas de baja viscosidad son disoluciones moleculares y/o fases isotrópicas, tales como fases L2 y/o L3. Tal como se describió anteriormente, la L3 es una fase no laminar de láminas interconectadas que presentan algo de estructura de fase pero carecen del orden de largo alcance de una fase cristalina líquida. A diferencia de las fases cristalinas líquidas, que en general son muy viscosas, las fases L3 tienen menor viscosidad. Obviamente, también son adecuadas las mezclas de fase L3 y disolución molecular y/o partículas de fase L3 suspendidas en una masa de disolución molecular de uno o más componentes. La fase L2 es la denominada fase "micelar inversa" o microemulsión. Las mezclas de baja viscosidad más preferidas son disoluciones moleculares, fases L3 y sus mezclas. Las fases L2 son menos preferidas, excepto en el caso de fases L₂ hinchadas, según se describe a continuación.

20 Tal como se emplea en la presente, la expresión "mezcla de baja viscosidad" se emplea para indicar una mezcla que puede administrarse con facilidad a un sujeto y, en particular, puede administrarse con facilidad mediante una disposición convencional de jeringa y aguja. Esto puede venir indicado, por ejemplo, por la capacidad de ser dispensada desde una jeringa desechable de 1 ml a través de un aguja de pequeño calibre. Preferiblemente, las mezclas de baja viscosidad pueden dispensarse a través de una aguja de 19 AWG, preferiblemente menor que el calibre 19, más preferiblemente 23 AWG (o lo más preferiblemente, incluso de 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 de 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.

30 Se ha observado que mediante la adición de pequeñas cantidades de disolvente de baja viscosidad, tal como se indica en la presente, puede proporcionarse un cambio muy significativo en la viscosidad. Tal como se indica en la figura 1, por ejemplo, la adición de tan solo 5% de disolvente a una mezcla de lípidos puede reducir la viscosidad en 100 veces, y la adición de 10% puede reducir la viscosidad hasta en 10.000 veces. Para lograr este efecto sinérgico no lineal, para disminuir la viscosidad es importante emplear un disolvente con una viscosidad baja apropiada y una polaridad adecuada. Estos disolventes incluyen los descritos a continuación en la presente.

35 La presente invención proporciona una preformulación que comprende los componentes a, b, c y al menos un análogo de GnRH, tal como se indica en la presente. Las cantidades de estos componentes generalmente estarán en el intervalo de 40-70% de a), 30-60% de b) y 0,1-10% de c), estando el análogo de GnRH presente del 0,1% al 10%. En la presente, todos los porcentajes son en peso, a menos que se indique lo contrario. Las formulaciones pueden consistir fundamentalmente solo de estos componentes, y un aspecto consiste totalmente en dichos componentes. Los intervalos preferibles para el componente a) son 43-60%, en particular 45-55%, y los intervalos preferidos del componente b) son 35-55%, en particular del 40% al 50%.

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

45 La cantidad del componente disolvente c) en la preformulación tendrá un efecto considerable sobre varias características. En particular, la viscosidad y la velocidad (y la duración) de la liberación variarán significativamente según el nivel de disolvente. La cantidad de disolvente, por tanto, será al menos suficiente como para proporcionar una mezcla de baja viscosidad pero también se determinará para que proporcione la velocidad de liberación deseada. Esto puede ser determinado por métodos habituales a la vista de los siguiente ejemplos. Generalmente, un nivel del 0,1% al 10% de disolvente proporcionará una liberación y unas propiedades de viscosidad adecuadas. Este será preferiblemente del 2% al 8%, y una cantidad de aproximadamente 5% es muy eficaz.

50 El notable descubrimiento de la presente invención es que la proporción de disolvente en la formulación puede utilizarse para "ajustar" el perfil de liberación del agente activo durante los primeros pocos días de la liberación. En particular, aunque todas las formulaciones de la invención tienen un efecto de "explosión/retraso" sorprendentemente bajo (de hecho, puede que no se produzca un periodo de retraso en absoluto) y alcanzan un nivel de liberación de meseta a los pocos días (por ejemplo, 5 días, preferiblemente 3 días, más preferiblemente 1 día) de la inyección, si se requiere una liberación inicial/"de explosión" controlada en los primeros 1-2 días, esto puede proporcionarse aumentando la proporción de disolvente hacia la región superior del intervalo indicado anteriormente. Por contraste, en la región intermedia a inferior, se proporciona una formulación que produce un depósito de liberación lenta prácticamente sin explosión y una disminución rápida hasta el nivel de liberación de meseta.

Así, en una realización, la presente invención proporciona formulaciones y depósitos de liberación lenta que contienen aproximadamente del 0,1% al 6% en peso del componente c) y que presentan una liberación baja del

compuesto activo durante los primeros días después de la administración ("perfil de no explosión"). En una realización alternativa, la presente invención proporciona formulaciones y depósitos de liberación lenta que contienen aproximadamente del 6,5% al 10% en peso del componente c) y que presentan una liberación inicial alta del compuesto activo durante los primeros días después de la administración ("perfil de explosión").

- 5 La liberación inicial baja ("perfil de no explosión") del agente activo se define de modo que el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo durante las primeras 24 horas es menor que 15% del área bajo la curva para la curva entera (medida o extrapolada desde el momento 0 hasta el infinito, o desde el momento 0 hasta el último punto de toma de muestras), más preferiblemente menor que 10%, y lo más preferiblemente menor que 7%. Además, la disminución hasta los niveles de concentración plasmática de meseta después del pico inicial debe ser
- 10 rápida, de modo que la meseta se alcance en 48 horas, más preferiblemente en 24 horas, y lo más preferiblemente en 12 horas. A la inversa, una liberación inicial alta ("perfil de explosión") debe ser tal que no más del 15% del 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 lo más preferiblemente después de 72 horas. Es preferible que cada uno de estos perfiles se combine con un
- 15 establecimiento rápido de la concentración plasmática del agente activo a un nivel de "meseta". Por ejemplo, la concentración plasmática después de 10 días no debe ser más alta que 50% mayor o menor que la concentración media a lo largo de los días 5 a 20. Preferiblemente, esta no será mayor que 30% y más preferiblemente no será mayor que 20%.

20 Tal como se indicó anteriormente, la cantidad del componente c en la preformulación de la invención será al menos suficiente como para proporcionar una mezcla de baja viscosidad (por ejemplo, una disolución molecular, véase anteriormente) de los componentes a, b y c, y podrá determinarse con facilidad para cualquier combinación concreta de componentes mediante métodos convencionales. El propio comportamiento de la fase puede analizarse mediante técnicas, tales como la observación visual en combinación con microscopía de luz polarizada, resonancia magnética

25 nuclear y microscopía electrónica de criotransmisión (crio-TEM) para observar las disoluciones, las fases L2 o L3, o las fases cristalinas líquidas o, en el caso de la crio-TEM, los fragmentos dispersados de dichas fases. La viscosidad puede medirse directamente por medios convencionales. Tal como se describió anteriormente, una viscosidad práctica apropiada es la que se puede utilizar de forma eficaz con una jeringa y, en particular, la que puede esterilizarse por filtración. Esto puede evaluarse con facilidad según se indica en la presente.

30 El componente "a", tal como se indica en la presente, es al menos un diacilglicerol (DAG) y, así, 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 pueden estar cada uno independientemente saturado o insaturado. Los ejemplos de grupos no polares incluyen grupos alquilo y alqueno C₆-C₃₂, que generalmente están presentes como ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga. A menudo se describen haciendo referencia al número de átomos de carbono y al número de insaturaciones en la cadena carbonada. Así, CX:Z indica una cadena hidrocarbonada que tiene X átomos de

35 carbono y Z insaturaciones. Los ejemplos incluyen, en particular, grupos caproilo (C6:0), capriloilo (C8:0), caprilo (C10:0), lauroilo (C12:0), miristoilo (C14:0), palmitoilo (C16:0), fitanoilo (C16:0), palmitoleoilo (C16:1), estearoilo (C18:0), oleoilo (C18:1), elaidoilo (C18:1), linoleoilo (C18:2), linolenilo (C18:3), araquidonoilo (C20:4), behenoilo (C22:0) y lignoceroilo (C24:9). Así, las cadenas no polares típicas se basan en los ácidos grasos de ésteres lipídicos naturales, que incluyen los ácidos caproico, caprílico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, fitánico, palmitólico, esteárico, oleico, eláidico, linoleico, linolénico, araquidónico, behénico o lignocérico, o los correspondientes

40 alcoholes. Las cadenas no polares preferibles son el ácido palmítico, esteárico, oleico y linoleico, en particular el ácido oleico.

Pueden utilizarse mezclas de cualquier número de lípidos de diacilo como componente a. Preferiblemente, este

45 componente incluirá al menos una porción de dioleato de glicerol (GDO). Un ejemplo muy preferido es DAG que comprende al menos 50%, preferiblemente al menos 80%, e incluso que comprende sustancialmente 100% de GDO.

Puesto que GDO y otros diacilgliceroles son productos derivados de fuentes naturales, existe en general cierta proporción de lípidos "contaminantes" que tienen otras longitudes de cadena, etc. En un aspecto, GDO, tal como se

50 emplea en la presente, se utiliza así para indicar cualquier GDO de calidad comercial con impurezas concomitantes (es decir, GDO de pureza comercial). Estas impurezas pueden ser separadas y eliminadas mediante una purificación, pero dado que la calidad es constante esto casi nunca es necesario. Sin embargo, si fuera necesario, "GDO" puede ser GDO casi químicamente puro, tal como GDO al menos 80% puro, preferiblemente al menos 85% puro, y lo más preferiblemente al menos 90%.

55 El componente "b" en la presente invención es al menos una fosfatidilcolina (PC). Al igual que con el componente a, este componente comprende un grupo de cabeza polar y al menos un grupo de cola no polar. La diferencia entre los componentes a y b se basa fundamentalmente en el grupo polar. Así, las porciones no polares pueden derivarse de modo adecuado de los ácidos grasos o los correspondientes alcoholes considerados anteriormente para el componente a. Al igual que el componente a), la PC contendrá dos grupos no polares.

60 La porción de fosfatidilcolina, incluso de forma más adecuada que cualquier porción de diacilglicerol, puede derivarse de una fuente natural. Las fuentes naturales 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 más constituyentes del componente b, que puede comprender cualquier mezcla de fosfolípidos. Puede utilizarse cualquier PC individual o mezcla de PC derivadas de estas u otras fuentes, pero las mezclas que comprenden PC de soja o PC de huevo son muy adecuadas. El componente de PC preferiblemente contiene 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 preferiblemente PC de soja o PC de huevo fundamentalmente pura.

Puesto que las preformulaciones de la invención deben administrarse a un sujeto para la liberación controlada de un agente activo de análogo de GnRH, es importante que los componentes sean biocompatibles. A este respecto, las preformulaciones de la presente invención son muy ventajosas, puesto que PC y DAG son bien tolerados y son descompuestos *in vivo* en componentes que están presentes de modo natural en el cuerpo de los mamíferos.

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

El componente "c" de las preformulaciones de la invención es un disolvente orgánico que contiene oxígeno. Puesto que la preformulación sirve para generar una composición de depósito de liberación lenta después de la administración (por ejemplo, *in vivo*) tras ponerse en contacto con un fluido acuoso, resulta deseable que este disolvente sea tolerable para el sujeto y sea capaz de mezclarse con el fluido acuoso y/o difundirse o disolverse desde la preformulación hacia el fluido acuoso. Así, se prefieren disolventes que tienen una solubilidad al menos moderada en agua.

En una versión preferida, el disolvente es de tal forma que una adición relativamente pequeña a la composición que comprende a y b, es decir, preferiblemente por debajo del 10%, produce una gran reducción en la viscosidad de un orden de magnitud o más. Tal como se describe en la presente, la adición de 10% de disolvente puede producir una reducción de dos, tres o incluso cuatro órdenes de magnitud en la viscosidad frente a la composición sin disolvente, incluso si esta composición es una disolución o fase L₂ que no contiene disolvente, o un disolvente no adecuado, tal como agua, o glicerol.

Los disolventes típicos para su uso como componente c incluyen al menos un disolvente seleccionado de alcoholes, cetonas, ésteres (incluyendo lactonas), éteres, amidas y sulfóxidos. Los alcoholes son particularmente adecuados y constituyen la clase preferida de disolventes. Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen etanol, isopropanol y glicerol formal. El etanol es el más preferido. Los monooles se prefieren a los dioles y polioles. Cuando se emplean dioles o polioles, esto se realiza preferiblemente en combinación con al menos una cantidad igual de monooles u otro disolvente preferido. Los ejemplos de cetonas incluyen acetona, n-metilpirrolidona (NMP), 2-pirrolidona y carbonato de propileno. Los éteres adecuados incluyen dietil éter, glicofurol, dietilenglicol monoetil éter, dimetilisobarbida, y polietilenglicoles. Los ésteres adecuados incluyen acetato de etilo y acetato de isopropilo, y el sulfuro de dimetilo es un disolvente de sulfuro adecuado. Las amidas y sulfóxidos adecuados incluyen dimetilacetamida (DMA) y dimetilsulfóxido (DMSO), respectivamente.

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

Se prefiere que poca o ninguna cantidad del componente c contenga hidrocarburos sustituidos con halógenos, puesto que estos tienden a tener baja biocompatibilidad. Cuando sea necesaria una porción de un disolvente halogenado, tal como diclorometano o cloroformo, esta proporción generalmente se minimizará.

El componente c, tal como se emplea en la presente, puede ser un disolvente individual o una mezcla de disolventes adecuados pero, en general, tendrá una viscosidad baja. Esto es importante, porque uno de los aspectos clave de la presente invención es que proporciona preformulaciones que son de baja viscosidad, y un papel 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 de lípidos. Una observación de los presentes inventores es que los disolventes que contienen oxígeno de baja viscosidad descritos en la presente presentan unas interacciones moleculares muy ventajosas e inesperadas con las partes lipídicas de la composición, proporcionando con ello una reducción no lineal en la viscosidad con la adición de un pequeño volumen de disolvente.

La viscosidad del componente disolvente c de "baja viscosidad" (disolvente individual o mezcla) generalmente no debe ser mayor que 18 mPas a 20 °C. Esto preferiblemente es no más de 15 mPas, más preferiblemente no más de 10 mPas, y lo más preferiblemente no más de 7 mPas a 20 °C.

Otra ventaja de las presentes preformulaciones es que puede incorporarse un nivel mayor de agente bioactivo al sistema. En particular, mediante la elección apropiada de los componentes a-c (en especial, c), pueden disolverse o suspenderse unos mayores niveles de agente activo en las preformulaciones. Esto permite una reducción en el volumen administrado y, así, menos molestias a los sujetos.

Las preformulaciones de la presente invención generalmente no contiene cantidades significativas de agua. Puesto que es fundamentalmente imposible eliminar todas las trazas de agua de una composición de lípidos, esto debe entenderse que indica que solo existen estas trazas mínimas de agua, puesto que no pueden ser eliminadas con

facilidad. Esta cantidad generalmente será menor que 1% en peso, preferiblemente menor que 0,5% en peso de la preformulación. En un aspecto preferido, las preformulaciones de la invención no contienen glicerol, etilenglicol o propilenglicol y contienen no más de una traza de agua, tal como se acaba de describir.

5 Las preformulaciones de la presente invención contienen uno o más análogos de GnRH u otros compuestos activos (véase a continuación) (que se incluyen en cualquier referencia a "agentes activos" en la presente). Puesto que GnRH es una hormona peptídica, los análogos de GnRH típicos serán péptidos, en especial de 12 aminoácidos o menos. Preferiblemente, dichos péptidos estarán estructuralmente relacionados con GnRH I, II y/o III y/o uno o más de los análogos conocidos, que incluyen los listados en la presente. Los péptidos pueden contener solo aminoácidos seleccionados de los 20 α -aminoácidos indicados en el código genético, o más preferiblemente pueden contener sus isómeros y otros aminoácidos naturales y no naturales (en general, α , β o γ -aminoácidos) y sus análogos y derivados. Los aminoácidos preferidos incluyen los listados anteriormente como constituyentes de los análogos de GnRH conocidos.

15 Los derivados de aminoácidos son especialmente útiles en los extremos terminales de los péptidos, en los que el grupo amino 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 trialquilamino, alquilo (que significa, a lo largo de la presente, 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 preferiblemente con no más de 10 átomos en total, más preferiblemente no más de 6.

20 Los análogos de GnRH particularmente preferidos son péptidos constreñidos de 6 a 12 alfa-aminoácidos, cuyos ejemplos concretos incluyen los indicados anteriormente, y en particular leuprolida y goserelina, de las secuencias indicadas anteriormente.

Los "análogos de GnRH", tal como se emplean en la presente, indican cualquier agonista o antagonista de GnRH, preferiblemente péptidos, derivados peptídicos o análogos peptídicos. Los agonistas de GnRH derivados de péptidos son los más preferidos, tales como los indicados anteriormente y en especial leuprolida o goserelina.

25 El análogo de GnRH generalmente se formula del 0,02% al 12% en peso de la formulación total. Los valores típicos serán del 0,1% al 10%, preferiblemente del 0,2% al 8%, y más preferiblemente del 0,5% al 6%. Un contenido en análogo de GnRH de aproximadamente 1-5% es más preferible.

30 Las dosis de análogo de GnRH adecuadas para la inclusión en la formulación y, así, el volumen de la formulación utilizado dependerán de la velocidad de liberación (controlada, por ejemplo, por el tipo y la cantidad de uso del disolvente) y la duración de la liberación, así como del nivel terapéutico deseado, la actividad del agente específico, y la velocidad de eliminación del compuesto activo concreto elegido. Generalmente, una cantidad de 0,1 a 500 mg por dosis será adecuada para proporcionar un nivel terapéutico para entre 7 y 180 días. Esta será preferiblemente de 1 a 200 mg. Para la leuprolida o la goserelina, el nivel generalmente será de aproximadamente 1 a 120 mg (por ejemplo, para una duración de 30 a 180 días). Preferiblemente, la cantidad de leuprolida será de aproximadamente 35 0,02 a 1 mg diarios entre inyecciones, para depósitos de liberación lenta diseñados para la liberación a lo largo de 30 días a 1 año, preferiblemente de 3 a 6 meses. Evidentemente, la estabilidad del compuesto activo y la linealidad de la velocidad de liberación significan que la relación de carga a duración puede no ser lineal. Un depósito de liberación lenta administrado cada 30 días puede tener, por ejemplo, de 2 a 30 mg, o un depósito de liberación lenta de 90 días puede tener de 6 a 90 mg de compuesto activo, tal como uno de los análogos de GnRH indicados en la 40 presente.

45 Las preformulaciones de la presente invención se formularán para ser administradas por vía parenteral. Esta administración generalmente no será un método intravascular, sino que preferiblemente será subcutánea, intracavitaria o intramuscular. Generalmente, la administración será mediante inyección, utilizándose dicho término en la presente para indicar cualquier método en el que la formulación pasa a través de la piel, tal como mediante agujas, un catéter o un inyector sin aguja.

50 La administración parenteral preferida es mediante una inyección intramuscular o subcutánea, lo más preferiblemente mediante una inyección subcutánea profunda. Una característica importante de la composición de la invención es que puede administrarse por vía intramuscular y subcutánea y por otras vías sin toxicidad ni efectos locales significativos. También es adecuada para la administración intracavitaria. La inyección subcutánea profunda tiene la ventaja de ser menos profunda y menos dolorosa para el sujeto que la inyección intramuscular (profunda) utilizada para algunos de los depósitos de liberación lenta actuales, y es técnicamente más adecuada en el presente caso, puesto que combina la facilidad de la inyección con el bajo riesgo de efectos secundarios locales. Una sorprendente observación de la presente invención es que las formulaciones proporcionan la liberación sostenida del agente activo a lo largo de un periodo de tiempo predecible mediante una inyección subcutánea e intramuscular. Por 55 tanto, esto permite que el sitio de la inyección varíe con amplitud y permite que la dosis se administre sin una consideración detallada de la profundidad del tejido en el sitio de la inyección.

Las preformulaciones de la presente invención proporcionan composiciones de depósitos de liberación lenta cristalinas líquidas no laminares tras la exposición a fluidos acuosos, en especial *in vivo*. Tal como se emplea en la

5 presente, la expresión "no laminar" se emplea para indicar una fase cristalina líquida normal o inversa (tal como una fase cúbica o hexagonal) o la fase L3 o cualquiera de sus combinaciones. La expresión "cristalina líquida" indica todas las fases cristalinas líquidas cúbicas, hexagonales y/o todas sus mezclas. Hexagonal, tal como se emplea en la presente, indica hexagonal "normal" o "inversa" (preferiblemente inversa), y "cúbica" indica cualquier fase cristalina líquida cúbica, a menos que se indique lo contrario.

10 Para muchas combinaciones de lípidos, solo existen ciertas fases no laminares, o existen en cualquier estado estable. Una sorprendente observación de la presente invención es que las composiciones, según se describen en la presente, con frecuencia muestran fases no laminares que no están presentes en muchas otras combinaciones de componentes. Por tanto, en una realización particularmente ventajosa, la presente invención se refiere a composiciones que tienen una combinación de componentes para la cual la región de la fase I_2 y/o L_2 existe cuando se diluye con un disolvente acuoso. La presencia o la ausencia de dichas regiones puede ensayarse con facilidad para cualquier combinación concreta mediante la simple dilución de la composición con un disolvente acuoso, y el estudio de las estructuras de fase resultantes mediante los métodos descritos en la presente.

15 En una realización muy ventajosa, las composiciones de la invención pueden formar una fase I_2 , o una fase mixta que incluye una fase I_2 tras el contacto con agua. La fase I_2 es una fase cristalina líquida cúbica inversa que tiene regiones acuosas discontinuas. Esta fase tiene una ventaja particular en la liberación controlada de agentes activos y, en especial, en combinación con agentes activos polares, tales como agentes activos hidrosolubles, porque los dominios polares discontinuos evitan la rápida difusión de los compuestos activos. Los precursores de depósitos de liberación lenta en la fase L_2 son muy eficaces en combinación con la formación de depósito de liberación lenta de fase I_2 . Esto es porque la fase L_2 es una denominada fase "micelar inversa" que tiene una región hidrófoba continua que rodea a núcleos polares discretos. Así, L_2 tiene ventajas similares a los compuestos activos hidrófilos. En las 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 hacia el núcleo del depósito de liberación lenta, en especial con administraciones de un tamaño sustancial de depósitos de liberación lenta internos.

20 25 Aunque no se pretende limitación alguna por la teoría, se cree que esta formación transitoria de una fase superficial, en especial una fase superficial cristalina líquida, actúa para reducir notablemente el perfil de "explosión/retraso" de las presentes composiciones restringiendo inmediatamente la velocidad de intercambio entre la composición y su entorno cercano. Las fases transitorias pueden incluir (en general, en orden desde el exterior hacia el centro del depósito de liberación lenta): H_{II} o L_{α} , I_2 , L_2 , y líquida (disolución). Se prefiere especialmente 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 de ponerse en contacto con agua a temperaturas fisiológicas. En particular, se prefiere especialmente que una de las fases formadas, al menos de modo transitorio, sea la fase I_2 .

35 Es importante apreciar que las preformulaciones de la presente invención tienen baja viscosidad. Como resultado, estas preformulaciones no deben estar en ninguna masa de fase cristalina líquida, puesto que todas las fases cristalinas líquidas tienen una viscosidad significativamente mayor que la que puede administrarse mediante una jeringa o un dispensador de pulverización. Las preformulaciones de la presente invención, así, estarán en un estado cristalino no líquido, tal como una disolución, una fase L_2 o L_3 , en particular una disolución o L_2 . La fase L_2 , tal como se emplea a lo largo de la presente, será preferiblemente una fase L_2 "hinchada" 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 hinchada" que no contiene disolvente, o una cantidad menor de disolvente, o que contiene una disolvente (o mezcla) que no proporciona la disminución en la viscosidad asociada con los disolventes de baja viscosidad que contienen oxígeno especificados en la presente.

45 Después de la administración, las preformulaciones de la presente invención sufren una transición de estructura de fase desde una mezcla de baja viscosidad a una composición de depósito de liberación lenta de alta viscosidad (en general, adherente a los tejidos). Generalmente, esta será una transición desde una mezcla molecular, de fase L_2 y/o L_3 hinchada, a una o más fases cristalinas líquidas (de alta viscosidad), tales como fases cristalinas líquidas hexagonales o cúbicas normales o inversas o sus mezclas. Tal como se indicó anteriormente, también pueden producirse más transiciones de fase después de la administración. Obviamente, la transición de fase completa no es necesaria para que la invención funcione, 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 en contacto directo con el aire, las superficies corporales y/o los fluidos corporales). Esto se realizará, lo más preferiblemente, a lo largo de unos pocos segundos o minutos (por ejemplo, hasta 30 minutos, preferiblemente hasta 10 minutos, más preferiblemente en 5 minutos o menos). El resto de la composición pueden cambiar de fase a una fase cristalina líquida con más lentitud mediante difusión y/o a medida que la región superficial se dispersa.

50 55 En una realización preferida, la presente invención, por tanto, proporciona una preformulación según se describe en la presente, de la cual al menos una porción forma una fase cristalina líquida hexagonal tras el contacto con un fluido acuoso. La fase hexagonal formada de esta manera puede dispersarse y/o degradarse gradualmente, liberando el agente activo, o posteriormente puede convertirse en una fase cristalina líquida cúbica que, a su vez, se dispersa después gradualmente. Se cree que la fase hexagonal proporcionará una liberación más rápida del agente activo, en particular el agente activo hidrófilo, que la estructura de fase cúbica, en especial la fase I_2 y L_2 . Así, cuando la fase

hexagonal se forma antes que la fase cúbica, esto producirá una liberación inicial del agente activo para hacer que la concentración alcance un nivel eficaz con rapidez, seguido de la liberación gradual de una "dosis de mantenimiento" a medida que la fase cúbica se degrada. De esta forma, el perfil de liberación puede controlarse.

5 Aunque no se pretende limitación alguna por la teoría, se cree que, tras la exposición (por ejemplo, a fluidos corporales), las preformulaciones de la invención pierden una parte o todo el disolvente orgánico incluido en ellas (por ejemplo, por difusión) y captan el fluido acuoso desde el entorno corporal (por ejemplo, el entorno *in vivo*), de modo que al menos una parte de la formulación genera una estructura no laminar, en particular una estructura de fase cristalina líquida. En la mayoría de los casos, estas estructuras no laminares son muy viscosas y no se disuelven ni se dispersan con facilidad hacia el entorno *in vivo*. El resultado es un depósito de liberación lenta ("depot") 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 limitrofes, resulta muy eficaz para solubilizar y estabilizar agentes activos, tales como péptidos, y para protegerlos frente a los mecanismos de degradación. A medida que la composición de depósito de liberación lenta formada a partir de la preformulación se degrada gradualmente a lo largo de un periodo de días, semanas o meses, el agente activo gradualmente se libera y/o se difunde desde la composición. Puesto que el entorno dentro de la composición de depósito de liberación lenta está relativamente protegido, las preformulaciones de la invención son muy adecuadas para agentes activos con una semivida biológica relativamente baja (véase anteriormente).

Los sistemas de depósitos de liberación lenta formados por las formulaciones de la presente invención son muy eficaces para proteger al agente activo frente a la degradación y, así, permiten un periodo de liberación extendido. Se han realizado ensayos comparativos entre productos de liberación lenta de PLGA conocidos y las formulaciones de la presente invención que contienen GDO, PC de soja, etanol y agentes activos. Estos indican que las formulaciones de la presente invención sufren menos degradación bajo condiciones *in vivo* simuladas que las composiciones conocidas. Las formulaciones de la invención, así, pueden proporcionar depósitos de liberación lenta *in vivo* de análogos de GnRH que requieren la administración solo una vez cada 20 a 360 días, preferiblemente 30 a 240 días, más preferiblemente 60 a 180 días. Evidentemente, un periodo de liberación estable más largo será deseable para la comodidad y el cumplimiento por parte del paciente, así como porque demanda menos tiempo de los profesionales sanitarios.

Una ventaja considerable de los precursores de depósitos de liberación lenta de la presente invención es que son fases homogéneas estables. Es decir, pueden conservarse durante periodos considerables (preferiblemente al menos 6 meses) a temperatura ambiente o de nevera, sin la separación de las fases. Además de proporcionar una conservación ventajosa y una administración fácil, esto permite que la dosis del análogo de GnRH se seleccione teniendo en cuenta 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 descubierto, de modo sorprendente, que la liberación inicial del agente activo (observada como C_{max}) no es proporcional al volumen de la dosis, en intervalos de al menos 10 veces en inyección de volumen de muestra, mientras que la exposición total al fármaco (observada como AUC o concentración plasmática media en meseta) es proporcional al volumen de inyección. Por el contrario, se ha demostrado que la C_{max} puede correlacionarse con la superficie específica del volumen de dosis inyectado. Es decir, la C_{max} es proporcional a la potencia de dos tercios del volumen de dosis inyectado. Si se aumenta el volumen de la dosis en un factor de 10, esto no aumentará la C_{max} 10 veces, y la relación entre la C_{max} y la exposición total al fármaco (AUC o nivel de concentración plasmática media en meseta) por tanto disminuirá a medida que aumenta el volumen de dosis. Esto resulta muy ventajoso, porque esta propiedad reduce el riesgo de alcanzar unas concentraciones plasmáticas del fármaco potencialmente tóxicas, incluso si la dosis total aumenta significativamente. Incluso en situaciones en las que la dosificación no es directamente proporcional al volumen de inyección, la naturaleza homogénea de los precursores de depósitos de liberación lenta permiten, de forma importante, la administración parcial de una dosis premedida y esta administración se realizará haciendo referencia a una tabla de dosificación, una gráfica, un cálculo mediante un programa informático, etc., que puede tener en cuenta cualquiera o todas las variables del sujeto pertinentes.

Así, la presente invención proporciona métodos que comprenden la selección de una cantidad de dosificación específica para un individuo, en particular según el peso del sujeto. El medio para esta selección de la dosis es mediante la administración de un volumen.

Además, los depósitos de liberación lenta del tipo de disolución de PLGA formulados para la liberación a largo plazo (por ejemplo, 4 meses) de leuprolida muestran una liberación de "explosión" del compuesto activo, con una concentración máxima durante la explosión inicial de 100-600 veces la de la fase de meseta. Tal como se indicó anteriormente, esto puede tener considerables desventajas, en especial con agonistas de GnRH, puesto que su efecto inicial es aumentar la producción de esteroides gonadales, que puede hacer que los síntomas empeoren.

Un descubrimiento sorprendente de los presentes inventores es que las preformulaciones producen una composición de depósito de liberación lenta que tiene un efecto de "explosión" muy pequeño en el perfil de liberación del agente activo. Esto es inesperado, porque podría esperarse que la mezcla de baja viscosidad (en especial si es una disolución) de la precomposición perdería rápidamente el agente activo tras la exposición a agua de la manera en que se observa para PLGA suspendido en NMP. De hecho, las preformulaciones de la invención han demostrado una "explosión" inicial considerablemente menor que las composiciones de depósitos de liberación

- lenta basado en polímeros previamente conocidos, que tienen a tener un "lavado" o "eliminación" inicial del agente activo unido a la superficie o disuelto. En una realización, la invención proporciona, por tanto, preformulaciones inyectables y las composiciones de depósitos de liberación lenta resultantes, en las que la mayor concentración plasmática de compuesto activo después de la administración no es mayor que 40 veces la concentración media entre 24 horas y 5 días después de la administración. Esta proporción preferiblemente no es mayor que 25 veces, y lo más preferiblemente no es mayor que 20 veces (por ejemplo, hasta 10 o hasta 5 veces) de la concentración media. Esto es una mejora de un orden de magnitud frente a los productos de depósitos de liberación lenta de PLGA/NMP existentes.
- Las composiciones de la invención también permiten la generación de composición de depósitos de liberación lenta con un efecto de "retraso" muy pequeño después de la administración. En otra realización, la invención proporciona, por tanto, preformulaciones inyectables y las composiciones de depósitos de liberación lenta resultantes, en las que la concentración plasmática de compuesto activo a los 7 días después de una única administración no es menor que la concentración plasmática de compuesto activo a los 21 días después de la administración. De modo similar, la concentración del compuesto activo debe ser mayor en todos los momentos en los primeros 21 días que la concentración en cualquier momento desde 30 días después de la administración en adelante. Este perfil de liberación que disminuye gradualmente no ha sido demostrado previamente para una formulación de análogos de GnRH de liberación lenta.
- En combinación con las características y las características preferidas indicadas en la presente, las preformulaciones de la invención pueden tener una o más de las siguientes características preferidas independientemente o en combinación:
- el componente a) comprende, consiste esencialmente o consiste preferiblemente en GDO;
 - el componente b) comprende, consiste esencialmente o consiste preferiblemente en PC de soja;
 - el componente c) comprende, consiste esencialmente o consiste preferiblemente en un alcohol de 1, 2, 3 o 4 carbonos, preferiblemente isopropanol, o más preferiblemente etanol;
- la preformulación contiene al menos un análogo de GnRH seleccionado de los indicados en la presente, preferiblemente leuprolida o goserelina;
- la preformulación tiene una viscosidad baja, según se indica en la presente;
- la preformulación forma una fase cristalina líquida, según se indica en la presente, tras la administración *in vivo*;
- la preformulación genera un depósito de liberación lenta tras la administración *in vivo*, liberando dicho depósito de liberación lenta al menos un análogo de GnRH a un nivel terapéutico a lo largo de un periodo de al menos 30 días, preferiblemente al menos 90 días, más preferiblemente al menos 180 días.
- En combinación con las características y las características preferidas indicadas en la presente, el método o los métodos de tratamiento de la presente invención pueden tener una o más de las siguientes características preferidas independientemente o en combinación:
- el método comprende la administración de al menos una formulación con una o más características preferidas, según se indicó anteriormente;
 - el método comprende la administración de al menos una formulación según se indica en la presente por vía intramuscular, subcutánea, o preferiblemente mediante un inyección subcutánea profunda;
 - el método comprende la administración mediante un dispositivo de administración precargado, según se indica en la presente;
 - el método comprende la administración a través de una aguja no mayor que calibre 20, preferiblemente menor que calibre 20, y lo más preferiblemente de calibre 23 o menor;
 - el método comprende una única administración cada 20 a 360 días, preferiblemente 30 a 240 días, más preferiblemente 60 a 180 días.
- En combinación con las características y las características preferidas indicadas en la presente, el uso o los usos de las preformulaciones indicadas en la presente para la fabricación de medicamentos pueden tener una o más de las siguientes características preferidas independientemente o en combinación:
- el uso comprende el uso de al menos una formulación con una o más características preferidas, según se indicó anteriormente;
 - el uso comprende la fabricación de un medicamento para la administración de al menos una formulación, según se indica en la presente, por vía intramuscular, subcutánea, o preferiblemente mediante un inyección subcutánea

profunda;

el uso comprende la fabricación de un medicamento para la administración mediante un dispositivo de administración precargado, según se indica en la presente;

5 el uso comprende la fabricación de un medicamento para la administración a través de una aguja no mayor que calibre 20, preferiblemente menor que calibre 20, y lo más preferiblemente de calibre 23 o menor;

el uso comprende la fabricación de un medicamento para la administración una vez cada 20 a 360 días, preferiblemente cada 30 a 240 días, más preferiblemente cada 60 a 180 días.

10 En combinación con las características y las características preferidas indicadas en la presente, los dispositivos precargados de la invención pueden tener una o más de las siguientes características preferidas independientemente o en combinación:

contienen una formulación preferida, según se indica en la presente;

comprenden una aguja menor que calibre 20, preferiblemente no mayor que calibre 23;

contienen una única dosis de 0,1 a 500 mg de un análogo de GnRH, preferiblemente de 1 a 200 mg;

contienen goserelina o leuprolida, de aproximadamente 5 a 90 mg;

15 contienen una mezcla homogénea de una composición de la invención en una forma lista para inyección,

contienen un volumen total para la administración de no más de 5 ml, preferiblemente no más de 3 ml, y lo más preferiblemente no más de 2 ml.

20 En combinación con las características y las características preferidas indicadas en la presente, los kits de la invención pueden tener una o más de las siguientes características preferidas independientemente o en combinación:

contienen una formulación preferida, según se indica en la presente;

contienen un dispositivo precargado, según se indica en la presente;

contienen una aguja menor que calibre 20, preferiblemente no mayor que calibre 23;

contienen una única dosis de 0,1 a 500 mg de un análogo de GnRH, preferiblemente de 1 a 200 mg;

25 contienen goserelina o leuprolida, de aproximadamente 5 a 90 mg;

contienen un volumen total para la administración de no más de 5 ml, preferiblemente no más de 3 ml, y lo más preferiblemente no más de 2 ml;

contienen instrucciones para la administración a través de una vía y/o a una frecuencia, según se indica en la presente;

30 contienen instrucciones para la administración para el uso en un método de tratamiento, según se describe en la presente.

35 En otros aspectos de la presente invención, las correspondientes preformulaciones de depósitos de liberación lenta pueden prepararse utilizando otros agentes activos. Para cada de estas, los tipos y las proporciones de los componentes a), b) y c) serán como se indicó anteriormente para las formulaciones generales y preferidas, en particular como se indica en las reivindicaciones adjuntas, en las que pueden sustituirse las dosis apropiadas de los agentes activos indicados a continuación por los análogos de GnRH. Las formulaciones pueden generarse, ensayarse y emplearse mediante métodos análogos a los considerados anteriormente para los análogos de GnRH, según se demuestra en los ejemplos adjuntos. Todos los aspectos de la invención que se refieren a composiciones, kits y dispositivos se aplican igualmente a los siguientes agentes activos, y los métodos de tratamiento se aplican según se indica a continuación.

40 En un aspecto, la invención proporciona, por tanto, una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

a) al menos un diacilglicerol;

b) al menos una fosfatidilcolina;

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

d) risperidona, o al menos un análogo o un derivado de esta;

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

5 La composición de análogos de risperidona preferiblemente será una composición preferida, según se indica en la presente. El contenido en risperidona, o al menos un análogo o un derivado de esta, generalmente será de aproximadamente 1 a 200 mg por semana de duración del depósito de liberación lenta, preferiblemente de 10 a 100 mg por semana de duración para una duración de 1 a 12 semanas.

10 La invención también proporciona un método de tratamiento médico que comprende la administración de una composición de un análogo de risperidona, según se describió anteriormente, preferiblemente un método para el tratamiento de la esquizofrenia. La invención también proporciona el uso de una composición de un análogo de risperidona, según se describió anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia. La invención también proporciona un dispositivo de administración precargado, según se indica en la presente, y un kit, según se indica en la presente, que comprende la composición del análogo de risperidona.

15 Otro aspecto sorprendente de las composiciones de la presente invención es que pueden formar depósitos de liberación lenta para la liberación de moléculas no polares pequeñas (es decir, no péptidos) a lo largo de un periodo sostenido de al menos 7 días, preferiblemente al menos 2 semanas, y más preferiblemente al menos 4 semanas. Las composiciones de depósitos de liberación lenta previamente conocidas se han limitado, en general, a péptidos y otros agentes activos polares y agentes de alto peso molecular. Esto se aplica en particular a composiciones de depósitos de liberación lenta basadas en lípidos, que no han mostrado previamente liberación sostenida de compuestos activos de moléculas pequeñas y/o no polares durante más de unos pocos días. En este aspecto de la invención, una "molécula pequeña" significa un agente activo con un peso molecular menor que 1.000 amu, preferiblemente menor que 800, y lo más preferiblemente menor que 500 amu. "No polar" indica una molécula con un coeficiente de reparto "logP" entre el octanol y el agua mayor que 1, preferiblemente mayor que 2, y lo más preferiblemente mayor que 3. Las hormonas esteroides, tales como testosterona, son moléculas pequeñas no polares particularmente preferidas. Se ha descubierto que la región composicional de aproximadamente 60:40 a 40:60 a:b es la más apropiada para la liberación sostenida para todos los compuestos activos mencionados en la presente, pero en particular para estos tipos de agentes activos. Esta es preferiblemente la región 55:45 a 45:55, más preferiblemente 52:48 a 48:52 a:b (en peso).

25 En otro aspecto, la invención proporciona, por tanto, una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

- a) al menos un diacilglicerol;
- b) al menos una fosfatidilcolina;
- c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;
- d) testosterona, o al menos un análogo o un derivado de esta;

35 en la que la preformulación forma, o es capaz de formar, al menos una estructura de fase cristalina líquida tras el contacto con un fluido acuoso.

40 La composición de análogos de testosterona preferiblemente será una composición preferida, según se indica en la presente. El contenido en testosterona, o al menos un análogo o un derivado de esta, generalmente será de aproximadamente 5 a 100 mg por semana de duración del depósito de liberación lenta, preferiblemente de 10 a 70 mg por semana de duración para una duración de 1 a 24, preferiblemente de 8 a 16 (por ejemplo, 12) semanas.

45 La invención también proporciona un método de tratamiento que comprende la administración de una composición de análogos de testosterona, según se describió anteriormente, en especial a un sujeto que lo necesite. El método de tratamiento es, en particular, para el tratamiento del hipogonadismo masculino. La invención también proporciona el uso de una composición de análogos de testosterona, según se describió anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del hipogonadismo masculino. La invención también proporciona un dispositivo de administración precargado, según se indica en la presente, y un kit, según se indica en la presente, que comprende la composición del análogo de testosterona.

En otro aspecto, la invención proporciona, por tanto, una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

- 50 a) al menos un diacilglicerol;
- b) al menos una fosfatidilcolina;
- c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;

d) al menos un inhibidor de aromatasas;

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

5 El inhibidor de aromatasas generalmente será anastrozol, femara, o aromasina. La composición de inhibidores de aromatasas preferiblemente será una composición preferida, según se indica en la presente. El contenido en al menos un inhibidor de aromatasas generalmente será equivalente a 3 a 10 mg de dosis oral por semana de duración del depósito de liberación lenta, que generalmente será de 0,03 a 1 mg por semana, preferiblemente de 0,05 a 0,8 mg por semana de duración, para una duración de 1 a 24, preferiblemente de 4 a 12 (por ejemplo, 8) semanas.

10 La invención también proporciona un método de tratamiento que comprende la administración de una composición de inhibidores de aromatasas, según se describió anteriormente, en especial a un sujeto que lo necesite. El método de tratamiento es, en particular, para el tratamiento del cáncer de mama temprano, localmente avanzado, o metastásico. La invención también proporciona el uso de una composición de inhibidores de aromatasas, según se describió anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de mama temprano, localmente avanzado, o metastásico. La invención también proporciona un dispositivo de administración precargado, según se indica en la presente, y un kit, según se indica en la presente, que comprende la composición del inhibidor de aromatasas.

En otro aspecto, la invención también proporciona una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

a) al menos un diacilglicerol;

20 b) al menos una fosfatidilcolina;

c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;

d) buprenorfina, o al menos un análogo o un derivado de esta;

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

25 La composición de análogos de buprenorfina preferiblemente será una composición preferida, según se indica en la presente. El contenido en buprenorfina, o al menos un análogo o un derivado de esta, generalmente será de aproximadamente 10 a 250 mg por semana de duración del depósito de liberación lenta, preferiblemente de 15 a 200 mg por semana de duración para una duración de 1 a 24, preferiblemente de 4 a 12 (por ejemplo, 8) semanas.

30 La invención también proporciona un método de tratamiento que comprende la administración de una composición de análogos de buprenorfina, según se describió anteriormente, en especial a un sujeto que lo necesite. El método de tratamiento es, en particular, para el tratamiento del dolor, en especial del dolor crónico, o para el tratamiento de la adicción a opiáceos. La invención también proporciona el uso de una composición de análogos de buprenorfina, según se describió anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, en especial del dolor crónico, o para el tratamiento de la adicción a opiáceos. La invención también proporciona un dispositivo de administración precargado, según se indica en la presente, y un kit, según se indica en la presente, que comprende la composición del análogo de buprenorfina.

En otro aspecto, la invención también proporciona una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

a) al menos un diacilglicerol;

40 b) al menos una fosfatidilcolina;

c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;

d) fentanilo, o al menos un análogo o un derivado de este;

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

45 La composición de análogos de fentanilo preferiblemente será una composición preferida, según se indica en la presente. El contenido en fentanilo, o al menos un análogo o un derivado de este, tal como alfentanilo, sulfentanilo y remifentanilo, generalmente será de aproximadamente 10 a 200 µg por hora de duración del depósito de liberación lenta, preferiblemente de 25 a 100 µg por hora de duración para una duración de 24 a 170 horas, preferiblemente de 48 a 120 (por ejemplo, 72) horas. Los depósitos de liberación lenta de análogos de fentanilo pueden administrarse mediante una inyección intramuscular o subcutánea, o preferiblemente mediante un catéter epidural.

50

- La invención también proporciona un método de tratamiento que comprende la administración de una composición de análogos de fentanilo, según se describió anteriormente, en especial a un sujeto que lo necesite. El método de tratamiento es, en particular, para el tratamiento del dolor, en especial del dolor crónico o del dolor posoperatorio, para el cual puede preferirse la administración epidural. La invención también proporciona el uso de una
- 5 composición de análogos de fentanilo, según se describió anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, en especial del dolor crónico o del dolor posoperatorio, para el cual puede preferirse la administración epidural. La invención también proporciona un dispositivo de administración precargado, según se indica en la presente, y un kit, según se indica en la presente, que comprende la composición del análogo de fentanilo.
- 10 En otro aspecto, la invención también proporciona una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:
- a) al menos un diacilglicerol;
 - b) al menos una fosfatidilcolina;
 - c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;
- 15 d) finasterida, o al menos un análogo o un derivado de esta;
- en la que la preformulación forma, o es capaz de formar, al menos una estructura de fase cristalina líquida tras el contacto con un fluido acuoso.
- La composición de análogos de finasterida preferiblemente será una composición preferida, según se indica en la presente. El contenido en finasterida generalmente será de aproximadamente 10 a 100 mg por semana de duración del depósito de liberación lenta, preferiblemente de 15 a 60 mg por semana de duración para una duración de 4 a 24
- 20 semanas, preferiblemente de 8 a 16 (por ejemplo, 12) semanas.
- La invención también proporciona un método de tratamiento que comprende la administración de una composición de análogos de finasterida, según se describió anteriormente, en especial a un sujeto que lo necesite. El método de tratamiento es, en particular, para el tratamiento de la alopecia androgénica y/o la próstata agrandada. La invención también proporciona el uso de una composición de análogos de finasterida, según se describió anteriormente, para
- 25 la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la alopecia androgénica y/o la próstata agrandada. La invención también proporciona un dispositivo de administración precargado, según se indica en la presente, y un kit, según se indica en la presente, que comprende la composición del análogo de finasterida.
- En otro aspecto, la invención también proporciona una preformulación que comprende una mezcla de baja
- 30 viscosidad de:
- a) al menos un diacilglicerol;
 - b) al menos una fosfatidilcolina;
 - c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;
 - d) interferón-beta, o al menos un análogo o un derivado de este;
- 35 en la que la preformulación forma, o es capaz de formar, al menos una estructura de fase cristalina líquida tras el contacto con un fluido acuoso.
- La composición de análogos de interferón-beta preferiblemente será una composición preferida, según se indica en la presente. El contenido en interferón-beta o su análogo generalmente será de aproximadamente 0,5 a 10 mg por
- 40 semana de duración del depósito de liberación lenta, preferiblemente de 0,7 a 5 mg por semana de duración para una duración de 4 a 24, preferiblemente de 8 a 16 (por ejemplo, 12) semanas.
- La invención también proporciona un método de tratamiento que comprende la administración de una composición de análogos de interferón-beta, según se describió anteriormente, en especial a un sujeto que lo necesite. El método de tratamiento es, en particular, para el tratamiento de la esclerosis múltiple. La invención también proporciona el
- 45 uso de una composición de análogos de interferón-beta, según se describió anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esclerosis múltiple. La invención también proporciona un dispositivo de administración precargado, según se indica en la presente, y un kit, según se indica en la presente, que comprende la composición del análogo de interferón-beta.
- En otro aspecto, la invención también proporciona una preformulación que comprende una mezcla de baja
- 50 viscosidad de:
- a) al menos un diacilglicerol;

- b) al menos una fosfatidilcolina;
- c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;
- d) al menos un agonista de dopamina;

5 en la que la preformulación forma, o es capaz de formar, al menos una estructura de fase cristalina líquida tras el contacto con un fluido acuoso.

La composición de agonistas de dopamina preferiblemente será una composición preferida, según se indica en la presente. El contenido en agonistas de dopamina, tal como pramipexol, generalmente será de aproximadamente 1 a 100 mg por semana de duración del depósito de liberación lenta, preferiblemente de 2 a 50 mg por semana de duración para una duración de 4 a 24, preferiblemente de 8 a 16 (por ejemplo, 12) semanas.

- 10 La invención también proporciona un método de tratamiento que comprende la administración de una composición de agonistas de dopamina, según se describió anteriormente, en especial a un sujeto que lo necesite. El método de tratamiento es, en particular, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La invención también proporciona el uso de una composición de antagonistas de dopamina, según se describió anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- 15 La invención también proporciona un dispositivo de administración precargado, según se indica en la presente, y un kit, según se indica en la presente, que comprende la composición del agonista de dopamina.

En otro aspecto, la invención también proporciona una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

- a) al menos un diacilglicerol;
- 20 b) al menos una fosfatidilcolina;
- c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;
- d) somatotropina, o al menos un análogo o un derivado de esta;

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

- 25 La composición de análogos de somatotropina preferiblemente será una composición preferida, según se indica en la presente. El contenido en somatotropina o su análogo generalmente será de aproximadamente 0,1 a 10 mg por semana de duración del depósito de liberación lenta, preferiblemente de 0,2 a 8 mg por semana de duración para una duración de 4 a 24, preferiblemente de 8 a 16 (por ejemplo, 12) semanas.

- 30 La invención también proporciona un método de tratamiento que comprende la administración de una composición de análogos de somatotropina, según se describió anteriormente, en especial a un sujeto que lo necesite. El método de tratamiento es, en particular, para el tratamiento de la deficiencia en la hormona del crecimiento humana y la corta estatura en niños y adultos. La invención también proporciona el uso de una composición de análogos de somatotropina, según se describió anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la deficiencia en la hormona del crecimiento humana y la corta estatura en niños y adultos.
- 35 La invención también proporciona un dispositivo de administración precargado, según se indica en la presente, y un kit, según se indica en la presente, que comprende la composición del análogo de somatotropina.

En otro aspecto, la invención también proporciona una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

- a) al menos un diacilglicerol;
- 40 b) al menos una fosfatidilcolina;
- c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;
- d) un alfa-agonista, tal como clonidina, o al menos un análogo o un derivado de este;

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

- 45 La composición de análogos de clonidina preferiblemente será una composición preferida, según se indica en la presente. El contenido en clonidina o su análogo generalmente será de aproximadamente 0,2 a 50 mg por semana de duración del depósito de liberación lenta, preferiblemente de 0,7 a 25 mg por semana de duración para una duración de 4 a 24, preferiblemente de 8 a 16 (por ejemplo, 12) semanas.

5 La invención también proporciona un método de tratamiento que comprende la administración de una composición de análogos de clonidina, según se describió anteriormente, en especial a un sujeto que lo necesite. El método de tratamiento es, en particular, para el tratamiento de hipertensión. La invención también proporciona el uso de una composición de análogos de clonidina, según se describió anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión. La invención también proporciona un dispositivo de administración precargado, según se indica en la presente, y un kit, según se indica en la presente, que comprende la composición del análogo de clonidina. La capacidad para adaptar la dosis del depósito de liberación lenta a los pacientes individuales es particularmente importante con las composiciones de alfa-agonistas.

10 En otro aspecto, la invención también proporciona una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

- a) al menos un diacilglicerol;
- b) al menos una fosfatidilcolina;
- c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;
- d) naltrexona, o al menos un análogo o un derivado de esta;

15 en la que la preformulación forma, o es capaz de formar, al menos una estructura de fase cristalina líquida tras el contacto con un fluido acuoso.

20 La composición de análogos de naltrexona preferiblemente será una composición preferida, según se indica en la presente. El contenido en naltrexona o su análogo generalmente será de aproximadamente 70 a 1000 mg por semana de duración del depósito de liberación lenta, preferiblemente de 350 a 750 mg por semana de duración para una duración de 1 a 6 semanas, preferiblemente de 1 a 4 (por ejemplo, 2) semanas.

25 La invención también proporciona un método de tratamiento que comprende la administración de una composición de análogos de naltrexona, según se describió anteriormente, en especial a un sujeto que lo necesite. El método de tratamiento es, en particular, para el tratamiento de la adicción y/o la dependencia de opioides. La invención también proporciona el uso de una composición de análogos de naltrexona, según se describió anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la adicción y/o la dependencia de opioides. La invención también proporciona un dispositivo de administración precargado, según se indica en la presente, y un kit, según se indica en la presente, que comprende la composición del análogo de naltrexona.

En otro aspecto, la invención también proporciona una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

- 30
- a) al menos un diacilglicerol;
 - b) al menos una fosfatidilcolina;
 - c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;
 - d) un taxol, o al menos un análogo o un derivado de este;

35 en la que la preformulación forma, o es capaz de formar, al menos una estructura de fase cristalina líquida tras el contacto con un fluido acuoso.

40 La composición de análogos de taxol preferiblemente será una composición preferida, según se indica en la presente. El contenido en taxol o su análogo generalmente será paclitaxel o un derivado relacionado desde el punto de vista estructural, que estará presente de aproximadamente 20 a 120 mg por semana de duración del depósito de liberación lenta, preferiblemente de 35 a 80 mg por semana de duración para una duración de 1 a 12, preferiblemente de 1 a 8 (por ejemplo, 3 o 6) semanas.

45 La invención también proporciona un método de tratamiento que comprende la administración de una composición de análogos de taxol, según se describió anteriormente, en especial a un sujeto que lo necesite. El método de tratamiento es, en particular, para el tratamiento de cánceres, tales como cáncer de mama con ganglios positivos, cáncer de ovario, cáncer pulmonar no microcítico y/o sarcoma de Kaposi. La invención también proporciona el uso de una composición de análogos de taxol, según se describió anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cánceres, tales como cáncer de mama con ganglios positivos, cáncer de ovario, cáncer pulmonar no microcítico y/o sarcoma de Kaposi. La invención también proporciona un dispositivo de administración precargado, según se indica en la presente, y un kit, según se indica en la presente, que comprende la composición del análogo de taxol. La capacidad para adaptar la dosis administrada al paciente en el sitio de la administración es muy importante en este aspecto de la invención, puesto que las dosificaciones generalmente son según la superficie específica corporal.

50

En otro aspecto, la invención también proporciona una preformulación que comprende una mezcla de baja

viscosidad de:

- a) al menos un diacilglicerol;
- b) al menos una fosfatidilcolina;
- c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;

5 d) bupivacaína, o al menos un análogo o un derivado de esta, tal como levobupivacaína;

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

10 La composición de análogos de bupivacaína preferiblemente será una composición preferida, según se indica en la presente. El contenido en bupivacaína, o al menos un análogo o un derivado de esta, generalmente será de aproximadamente 5 a 200 mg por hora de duración del depósito de liberación lenta, preferiblemente de 10 a 100 mg por hora de duración para una duración de 16 a 170 horas, preferiblemente de 48 a 120 (por ejemplo, 72) horas. Los depósitos de liberación lenta de análogos de bupivacaína pueden administrarse mediante una inyección intramuscular o subcutánea, o mediante un catéter epidural u otra vía apropiada.

15 La invención también proporciona un método de tratamiento que comprende la administración de una composición de análogos de bupivacaína, según se describió anteriormente, en especial a un sujeto que lo necesite. El método de tratamiento es, en particular, para el tratamiento del dolor, en especial del dolor crónico o del dolor posoperatorio, para el cual pueda resultar apropiada la administración epidural. La invención también proporciona el uso de una composición de análogos de bupivacaína, según se describió anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, en especial del dolor crónico o del dolor posoperatorio, para el cual pueda resultar apropiada la administración epidural. La invención también proporciona un dispositivo de administración precargado, según se indica en la presente, y un kit, según se indica en la presente, que comprende la composición del análogo de bupivacaína.

En otro aspecto, la invención también proporciona una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

- 25 a) al menos un diacilglicerol;
- b) al menos una fosfatidilcolina;
- c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;
- d) GLP-1, o al menos un análogo, un agonista de receptor o un derivado de este;

30 en la que la preformulación forma, o es capaz de formar, al menos una estructura de fase cristalina líquida tras el contacto con un fluido acuoso.

La composición de análogos de GLP-1 preferiblemente será una composición preferida, según se indica en la presente. El contenido en GLP-1 o su análogo generalmente será de aproximadamente 0,05 a 10 mg por semana de duración del depósito de liberación lenta, preferiblemente de 0,1 a 8 mg por semana de duración para una duración de 1 a 24 semanas, preferiblemente de 2 a 16 (por ejemplo, 12) semanas.

35 El péptido de tipo glucagón(GLP)-1 es una potente hormona glucorreguladora que se libera desde las células L intestinales hacia la circulación en respuesta a la ingestión de nutrientes y a estímulos neurales y endocrinos. Desde el punto de vista estructural, 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 por glucosa y la biosíntesis y supresión de la secreción de glucagón, el vaciado gástrico, y la ingesta de alimentos. Las capacidades del GLP-1 para estimular la secreción de insulina e inhibir la liberación de glucagón dependen de la glucosa; así, el riesgo de hipoglucemia por la administración de GLP-1 es bajo. El GLP-1 también aumenta la masa de células-beta en modelos preclínicos de la diabetes a través de mecanismos que incluyen la estimulación de la proliferación y neogénesis de células-beta y la inhibición de la apoptosis de células-beta. Estudios en animales y seres humanos han indicado que el GLP-1 también puede desempeñar un papel protector en el sistema cardiovascular.

45 Las acciones combinadas de GLP-1 han generado un interés sustancial por utilizar este péptido como agente terapéutico para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Sin embargo, el potencial terapéutico del GLP-1 nativo es limitado debido a su semivida plasmática muy corta (menos de 2 minutos). Esto es debido a la inactivación rápida por la enzima proteolítica dipeptidil peptidasa(DPP)-IV y la eliminación renal. Por consiguiente, se han desarrollado análogos de GLP-1 resistentes a DPP-IV de larga duración para un uso clínico, que incluyen la exenatida (Byetta, Amylin-Lilly), liraglutida (Novo Nordisk), CJC-1131 (ConjuChem), AVEOIO (Zealand Pharma - Sanofi-Aventis), LY548806 (Lilly), y TH-0318 (TheraTechnologies). Todos son productos para la administración una o dos veces

diarias; un producto de exentida de liberación controlada (una semana) (Alkermes- Amylin-Lilly) está en la actualidad bajo investigación clínica. Estos miméticos de GLP-1 se unen a receptores de GLP-1 con afinidad similar y producen efectos biológicos idénticos a los del GLP-1 nativo, pero son resistentes a la inactivación mediada por DPP-IV y la eliminación renal. Estos compuestos son capaces de ejercer una actividad de tipo GLP-1 más sostenida durante periodos de tiempo más largos *in vivo*. Una estrategia terapéutica alternativa para prolongar la acción del GLP-1 nativo es inhibir la actividad DPP-IV, evitando con ello la degradación del GLP-1. Se están evaluando varios agentes oralmente activos que inhiben la actividad DPP-IV para el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

La invención también proporciona un método de tratamiento que comprende la administración de una composición de análogos de GLP-1, según se describió anteriormente, en especial a un sujeto que lo necesite. El método de tratamiento es, en particular, para el tratamiento de la diabetes, en especial la diabetes de tipo II. La invención también proporciona el uso de una composición de análogos de GLP-1, según se describió anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes, en especial la diabetes de tipo II. La invención también proporciona un dispositivo de administración precargado, según se indica en la presente, y un kit, según se indica en la presente, que comprende la composición del análogo de GLP-1.

La invención se ilustrará más a fondo a continuación, haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitantes y las figuras adjuntas, en las que:

La figura 1 muestra los niveles plasmáticos de leuprolida en un modelo de rata después de la administración de un precursor de formulación de leuprolida (0,3% en peso de leuprolida).

La figura 2 muestra los niveles plasmáticos de testosterona en un modelo de rata después de la administración de precursores de formulación de undecanoato de testosterona (TEU) y de enantato de testosterona (TEE) (25% en peso de éster de testosterona).

Ejemplos

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

Se prepararon formulaciones inyectables que contenían diferentes proporciones de fosfatidilcolina ("PC" - Lipoid S100) y dioleato de glicerol (GDO) y con EtOH como disolvente, para ilustrar que puede accederse a diversas fases cristalinas líquidas después de equilibrar la formulación de precursor de depósito de liberación lenta con un exceso de agua.

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

Cada formulación se inyectó en un vial y se equilibró con un exceso de agua. Se evaluó el comportamiento de fase de modo visual y entre polarizadores cruzados 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

35

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 un codisolvente

Se prepararon mezclas de PC/GDO y codisolvente según los métodos del ejemplo 1. El contenido en EtOH se ajustó evaporando primero el EtOH de la mezcla de PC/GDO en un evaporador rotatorio, que deja una mezcla líquida

viscosa fundamentalmente con solo PC y GDO. Después se añadieron los codisolventes en las proporciones indicadas en la siguiente tabla 2.

Se dejó que las muestras se equilibrasen durante varios días antes de realizar las mediciones de la viscosidad utilizando un reómetro Physica UDS 200 a 25 °C.

5 Tabla 2

Muestra	PC/GDO (en p/p)	EtOH/% en peso	Glicerol/% en peso	H ₂ O/% en peso	Viscosidad/mPas
1	50/50	3	-	-	1900
2	50/50	5	-	-	780
3	50/50	7	-	-	430
4	50/50	8	-	-	300
5	50/50	10	-	-	210
6	50/50	15	-	-	100
7	45/55	3	-	-	1350
8	45/55	5	-	-	540
9	45/55	7	-	-	320
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 ⁶
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 de disminución de la viscosidad para obtener formulaciones inyectables. Las mezclas que contienen glicerol (muestra 19) o agua (muestras 20 y 21) son demasiado viscosas como para ser inyectadas a unas concentraciones de disolvente equivalentes a las muestras que contienen EtOH (compárese con las muestras 13, 14 y 17).

Ejemplo 3: Preparación de composiciones de depósito de liberación lenta que contienen el péptido leuprolida

El acetato de leuprolida es una sal de acetato de un nonapéptido sintético y un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (también conocida como hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)). Como resultado de la administración de leuprolida a un sujeto se produce un aumento inicial de la hormona estimulante del foliculo (FHS) y la secreción de la hormona luteinizante (LH) (también denominado efecto de estallido) que, a su vez, estimula la producción de testosterona por los testículos en hombres y de estrógenos por los ovarios en mujeres. Después de aproximadamente 10 días se logra un profundo efecto hipogonadal, equivalente a la castración quirúrgica, a través de la infrarregulación. En general, este hipogonadismo inducido y reversible es el objetivo terapéutico.

En primer lugar, la leuprolida se mezcló con PC, GDO y EtOH, añadiéndose EtOH en exceso para disolver el péptido y los lípidos para producir una disolución homogénea y transparente. Generalmente, el contenido en EtOH en esta etapa es de aproximadamente 50-80% en peso. El exceso de EtOH después se elimina mediante una evaporación rotatoria o una liofilización, y el contenido en EtOH final se ajusta después según sea necesario. Las composiciones finales de las muestras se indican en la siguiente tabla 3.

Tabla 3

Formulación	Leuprolida/% en peso	PC/% en peso	GDO/% en peso	EtOH/% en peso
A	0,30	47,35	47,35	5,0
B	0,66	47,17	47,17	5,0
C	2,0	46,5	46,5	5,0
D	4,5	45,25	45,25	5,0
E	6,0	44,5	44,5	5,0

La inyección del precursor de la formulación en un exceso de fase acuosa (jeringa 23G, 0,6 mm x 30 mm) produjo una fase cristalina líquida monolítica, es decir, la leuprolida no cambió la formación del monolito ni el comportamiento de fase después de la exposición a un entorno acuoso.

Las formulaciones de precursores de depósitos de liberación lenta de leuprolida en este ejemplo se ensayaron para la estabilidad frente a la cristalización durante la conservación. Cada formulación es estable a 4-8 °C durante al menos dos semanas.

Ejemplo 4: Estudio de liberación *in vivo* de una formulación de depósito de liberación lenta que contiene leuprolida administrada por vía subcutánea

En un modelo de rata *in vivo*, se siguió la liberación del fármaco leuprolida durante 28 días. La formulación se administró por vía subcutánea entre las escápulas utilizando una jeringa (23G, 0,6 mm x 25 mm). La concentración de leuprolida en el plasma de rata se siguió durante un periodo de 28 días (véase la figura 1). La dosis fue de 3 mg/kg y el volumen de la dosis de 1 ml/kg, que se corresponde con una carga del fármaco de 0,3% en peso de leuprolida en el precursor de formulación de depósito de liberación lenta (formulación A en el ejemplo 3).

La figura 1 muestra los niveles plasmáticos de leuprolida en el modelo de rata después de la administración del precursor de formulación de leuprolida (0,3% en peso de leuprolida). Parece que la formulación investigada produce un perfil de liberación con una liberación inicial mínima ("explosión" baja) y una duración de la liberación sostenida de al menos 28 días.

Ejemplo 5: Preparación de composiciones de depósitos de liberación lenta que contienen el péptido goserelina

La goserelina es un potente decapeptido sintético análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), también conocida como un análogo de agonista de GnRH. La goserelina se une al receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y, después de una administración prolongada, inhibe la secreción endógena de gonadotropina, dando como resultado la supresión de la producción de hormonas sexuales en los ovarios y los testículos. Este agente reduce la producción de testosterona hasta niveles de castración y puede inhibir el avance de tumores positivos a receptores de andrógenos.

En primer lugar, la goserelina se mezcló con PC, GDO y EtOH, añadiéndose EtOH en exceso para disolver el péptido y los lípidos para producir una disolución homogénea y transparente. El contenido en EtOH en esta etapa es de aproximadamente 50-80% en peso. El exceso de EtOH después se elimina mediante una evaporación rotatoria o una liofilización, y el contenido en EtOH final se ajusta después según sea necesario. Las composiciones finales de las muestras se indican en la siguiente tabla 4.

Tabla 4

Formulación	Goserelina/% en peso	PC/% en peso	GDO/% en peso	EtOH/% en peso
A	1,08	46,96	46,96	5,0
B	2,16	46,42	46,42	5,0

Formulación	Goserelina/% en peso	PC/% en peso	GDO/% en peso	EtOH/% en peso
C	4,32	45,34	45,34	5,0

La inyección del precursor de la formulación en un exceso de fase acuosa (jeringa 23G, 0,6 mm x 30 mm) produjo una fase cristalina líquida monolítica, es decir, la goserelina no cambió la formación del monolito ni el comportamiento de fase después de la exposición a un entorno acuoso.

- 5 Las formulaciones de precursores de depósitos de liberación lenta de goserelina en este ejemplo se ensayaron para la estabilidad frente a la cristalización durante la conservación. Cada formulación es estable a 4-8 °C durante al menos dos semanas.

Ejemplo 6: Preparación de composiciones de depósitos de liberación lenta que contienen el péptido triptorelina

- 10 La triptorelina es un potente decapeptido sintético análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), también conocida como un análogo de agonista de GnRH. La triptorelina se une al receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y, después de una administración prolongada, inhibe la secreción endógena de gonadotropina, dando como resultado la supresión de la producción de hormonas sexuales en los ovarios y los testículos. Este agente reduce la producción de testosterona hasta niveles de castración y puede inhibir el avance de tumores positivos a receptores de andrógenos.

- 15 En primer lugar, la triptorelina se mezcló con PC, GDO y EtOH, añadiéndose EtOH en exceso para disolver el péptido y los lípidos para producir una disolución homogénea y transparente. El contenido en EtOH en esta etapa es de aproximadamente 50-80% en peso. El exceso de EtOH después se elimina mediante una evaporación rotatoria o una liofilización, y el contenido en EtOH final se ajusta después según sea necesario. Las composiciones finales de las muestras se indican en la siguiente tabla 5.

Tabla 5

Formulación	Triptorelina/% en peso	PC/% en peso	GDO/% en peso	EtOH/% en peso
A	0,75	47,125	47,125	5,0
B	1,5	46,75	46,75	5,0

- 25 La inyección del precursor de la formulación en un exceso de fase acuosa (jeringa 23G, 0,6 mm x 30 mm) produjo una fase cristalina líquida monolítica, es decir, la triptorelina no cambió la formación del monolito ni el comportamiento de fase después de la exposición a un entorno acuoso.

Las formulaciones de precursores de depósitos de liberación lenta de triptorelina en este ejemplo se ensayaron para la estabilidad frente a la cristalización durante la conservación. Cada formulación es estable a 4-8 °C durante al menos dos semanas.

- 30 **Ejemplo 7: Preparación de composiciones de depósitos de liberación lenta que contienen el péptido buserelina**

- 35 La buserelina es un nonapéptido sintético muy potente análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), también conocida como un análogo de agonista de GnRH. La buserelina se une al receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y, después de una administración prolongada, inhibe la secreción endógena de gonadotropina, dando como resultado la supresión de la producción de hormonas sexuales en los ovarios y los testículos. Este agente reduce la producción de testosterona hasta niveles de castración y puede inhibir el avance de tumores positivos a receptores de andrógenos.

- 40 En primer lugar, la buserelina se mezcló con PC, GDO y EtOH, añadiéndose EtOH en exceso para disolver el péptido y los lípidos para producir una disolución homogénea y transparente. El contenido en EtOH en esta etapa es de aproximadamente 50-80% en peso. El exceso de EtOH después se elimina mediante una evaporación rotatoria o una liofilización, y el contenido en EtOH final se ajusta después según sea necesario. Las composiciones finales de las muestras se indican en la siguiente tabla 6.

Tabla 6

Formulación	Buserelina/% en peso	PC/% en peso	GDO/% en peso	EtOH/% en peso
A	0,66	47,17	47,17	5,0
B	1,32	46,84	46,84	5,0
C	1,98	46,51	46,51	5,0

5 La inyección del precursor de la formulación en un exceso de fase acuosa (jeringa 23G, 0,6 mm x 30 mm) produjo una fase cristalina líquida monolítica, es decir, la buserelina no cambió la formación del monolito ni el comportamiento de fase después de la exposición a un entorno acuoso.

Las formulaciones de precursores de depósitos de liberación lenta de buserelina en este ejemplo se ensayaron para la estabilidad frente a la cristalización durante la conservación. Cada formulación es estable a 4-8 °C durante al menos dos semanas.

Ejemplo 8: Degradación de una formulación de depósito de liberación lenta en ratas

10 Se inyectaron diversos volúmenes (1, 2, 6 ml/kg) del precursor de depósito de liberación lenta (35% en peso de PC, 54% en peso de GDO, y 10% en peso de EtOH) en una rata y se volvieron a retirar después de un periodo de 14 días. Se descubrió que aún estaban presentes cantidades sustanciales de las formulaciones de modo subcutáneo en la rata después de este momento; véase la tabla 7.

Tabla 7

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

15

Ejemplo 8B: Otras composiciones que contienen análogos de agonistas de GnRH

Se prepararon formulaciones como se ha descrito en los ejemplos 3, 5, 6 y 7 mezclando el péptido activo con una mezcla de GDO (a uno de varios niveles de pureza), PC, etanol y, opcionalmente, dioleoil PG en las proporciones (en peso) indicadas en la tabla 8.

20 Tabla 8. Abreviaturas: LEU = leuprolida; GOS = goserelina; TRI = triptorelina; BUS = buserelina

Formulación	Péptido	EtOH	PC	GDO1	GDO2	GDO3	DOPG
1	2,25 (LEU)	10	35,1	-	-	52,65	-
2	2,25 (LEU)	10	35,1	52,65	-	-	-
3	2,25 (LEU)	10	35,1	-	52,65	-	-
4	2,25 (LEU)	7	36,3	-	-	54,45	-
5	2,16 (GOS)	10	35,14	-	-	52,70	-
6	2,16 (GOS)	7	36,34	-	-	54,50	-
7	2,16 (GOS)	5	37,14	-	-	55,70	-
8	1,50 (TRI)	10	35,4	-	-	53,1	-
9	1,50 (TRI)	7	36,6	-	-	54,9	-
10	1,50 (TRI)	5	37,4	-	-	56,1	-

Formulación	Péptido	EtOH	PC	GDO1	GDO2	GDO3	DOPG
11	1,32 (BUS)	10	35,47	-	-	53,21	-
12	1,32 (BUS)	7	36,67	-	-	55,01	-
13	1,32 (BUS)	5	37,47	-	-	56,21	-
14	2,25 (LEU)	10	39,49	-	-	48,26	-
15	2,25 (LEU)	5	45,375	-	-	45,375	2
16	2,25 (LEU)	5	44,375	-	-	44,375	4

Cuando EtOH es etanol, PC es la fosfatidilcolina de soja LIPOID S100, GDO es dioleato de glicerol, y DOPG es dioleoilfosfatidilglicerol.

Calidad de GDO (según AC)	Monoglicéridos	Diglicéridos	Triglicéridos
GDO1	10,9%	87,5%	1,4%
GDO2	4,2%	92,1%	3,5%
GDO3	0,5%	95,3%	4,0%

Ejemplo 8C: Preparación de composiciones de depósitos de liberación lenta del péptido de tipo glucagón-1 (GLP-1)

Se prepararon precursores de depósitos de liberación lenta de GLP-1 de dos formas diferentes:

1) En primer lugar, el GLP-1 se mezcló con PC, GDO y EtOH, añadiéndose EtOH en exceso para facilitar el mezclado. Generalmente, el contenido en EtOH en esta etapa es de aproximadamente 50-80% en peso. El exceso de EtOH después se elimina mediante una evaporación rotatoria o una liofilización, y el contenido en EtOH final se ajusta después según sea necesario.

2) En primer lugar, el GLP-1 se disolvió en una pequeña cantidad de agua estéril. Después se añadió una mezcla líquida preelaborada de PC, GDO y EtOH, en la que el contenido en EtOH era de aproximadamente 5-10% en peso, a la disolución de GLP-1/agua. La mezcla resultante se mezcló mediante un mezclado en vórtice durante 1 min.

Las composiciones finales de las muestras se indican en la siguiente tabla 9. Se emplearon varios niveles de pureza de GDO y fosfatidilcolina (PC) de soja y de huevo.

Tabla 9: 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	-

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
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

Cuando EtOH es etanol, PC es la fosfatidilcolina de soja LIPOID S100 o fosfatidilcolina de huevo LIPOID E 80 (marcado con *), y GDO es dioleato de glicerol.

Tabla 10: Cantidades de GDO utilizadas

Calidad de GDO (según AC)	Monoglicéridos	Diglicéridos	Triglicéridos
GDO1	10,9%	87,5%	1,4%
GDO2	4,2%	92,1%	3,5%
GDO3	0,5%	95,3%	4,0%

5 Ejemplo 9: Preparación de composiciones de depósitos de liberación lenta de paclitaxel

Se prepararon precursores de depósitos de liberación lenta de paclitaxel mezclando paclitaxel, PC, GDO y EtOH, añadiéndose EtOH en exceso para facilitar el mezclado. Generalmente, el contenido en EtOH en esta etapa es de aproximadamente 50-80% en peso. El exceso de EtOH después se elimina mediante una evaporación rotatoria o una liofilización, y el contenido en EtOH final se ajusta después según sea necesario.

- 10 Las composiciones finales de las muestras se indican en la siguiente tabla 11. Se utilizaron fosfatilcolina (PC) de soja y de huevo en las composiciones.

Tabla 11: Composiciones que contienen paclitaxel

Formulación	Paclitaxel/% en peso	PC/% en peso	GDO3/% en peso	EtOH/% en peso
A	0,5	44,75	44,75	10
B	0,5	46,25	46,25	7
C	0,5	47,25	47,25	5
D	0,5	37,8	56,7	5
E	0,5*	47,25	47,25	5
F	1,0	44,5	44,5	10
G	1,0	46	46	7
H	1,0	47	47	5

Formulación	Paclitaxel/% en peso	PC/% en peso	GDO3/% en peso	EtOH/% en peso
I	1,0	37,6	56,4	5
J	1,0*	47	47	5
K	2,0	44	44	10
L	2,0	45,5	45,5	7
M	2,0	46,5	46,5	5
N	2,0	37,2	55,8	5
O	2,0*	46,5	46,5	5
P	5	42,5	42,5	10
Q	5	44	44	7
R	5	45	45	5
S	5	36	54	5
T	5*	45	45	5
U	10	40	40	10
V	10	41,5	41,5	7
W	10	42,5	42,5	5
X	10	34	51	5
Y	10*	42,5	42,5	5

Cuando EtOH es etanol, PC es la fosfatidilcolina de soja LIPOID S100 o fosfatidilcolina de huevo LIPOID E 80 (marcado con *), y GDO es dioleato de glicerol (véase a continuación).

Calidad de GDO (según AC)	Monoglicéridos	Diglicéridos	Triglicéridos
GDO3	0,5%	95,3%	4,0%

Ejemplo 10: Preparación de composiciones de depósitos de liberación lenta de interferón-beta 1A

5 Se prepararon precursores de depósitos de liberación lenta de interferón-beta 1A de dos formas diferentes:

1) En primer lugar, el interferón-beta 1A se mezcló con PC, GDO y EtOH, añadiéndose EtOH en exceso para facilitar el mezclado. Generalmente, el contenido en EtOH en esta etapa es de aproximadamente 50-80% en peso. El exceso de EtOH después se elimina mediante una evaporación rotatoria o una liofilización, y el contenido en EtOH final se ajusta después según sea necesario.

10 2) En primer lugar, el interferón-beta 1A se disolvió en una pequeña cantidad de agua estéril. Después se añadió una mezcla líquida preelaborada de PC, GDO y EtOH, en la que el contenido en EtOH era de aproximadamente 5-10% en peso, a la disolución de interferón-beta 1A/agua. La mezcla resultante se mezcló mediante un mezclado en vórtice durante 1 min.

15 Las composiciones finales de las muestras se indican en la siguiente tabla 12. Se emplearon fosfatidilcolina (PC) de soja y de huevo.

Tabla 12: Composiciones que contienen interferón-beta 1A

Formulación	Interferón-beta 1A/% en peso	PC/% en peso	GDO3/% en peso	EtOH/% en peso	H ₂ O/% en peso
A	0,03	44,985	44,985	10	-

Formulación	Interferón-beta 1A/% en peso	PC/% en peso	GDO3/% en peso	EtOH/% en peso	H ₂ O/% en peso
B	0,03	46,485	46,485	7	-
C	0,03	47,485	47,485	5	-
D	0,05	44,975	44,975	10	-
E	0,05	46,475	46,475	7	-
F	0,05	47,475	47,475	5	-
G	0,1	37,96	56,94	5	-
H	0,1	47,45	47,45	5	-
I	0,1*	37,96	37,96	5	-
J	0,1*	47,45	47,45	5	-
K	0,05	35,98	43,97	10	10
L	0,05	37,98	45,97	10	10
M	0,05	31,98	47,97	10	10
N	0,1	35,96	43,94	10	10
O	0,1	31,96	47,94	10	10
P	0,1*	35,96	43,94	10	10
Q	0,1*	31,96	47,94	10	10
R	0,2	33,9	45,9	10	10
S	0,2	35,9	43,9	10	10

Quando EtOH es etanol, PC es la fosfatidilcolina de soja LIPOID S100 o fosfatidilcolina de huevo LIPOID E 80 (marcado con *), y GDO es dioleato de glicerol (véase a continuación).

Calidad de GDO (según AC)	Monoglicéridos	Diglicéridos	Triglicéridos
GDO3	0,5%	95,3%	4,0%

5 **Ejemplo 11: Preparación de composiciones de depósitos de liberación lenta de la hormona del crecimiento humana (hGH)**

Se prepararon precursores de depósitos de liberación lenta de hGH de dos formas diferentes:

10 1) En primer lugar, la hGH se mezcló con PC, GDO y EtOH, añadiéndose EtOH en exceso para facilitar el mezclado. Generalmente, el contenido en EtOH en esta etapa es de aproximadamente 50-80% en peso. El exceso de EtOH después se elimina mediante una evaporación rotatoria o una liofilización, y el contenido en EtOH final se ajusta después según sea necesario.

2) En primer lugar, la hGH se disolvió en una pequeña cantidad de agua estéril. Después se añadió una mezcla líquida preelaborada de PC, GDO y EtOH, en la que el contenido en EtOH era de aproximadamente 5-10% en peso, a la disolución de hGH/agua. La mezcla resultante se mezcló mediante un mezclado en vórtice durante 1 min.

15 Las composiciones finales de las muestras se indican en la siguiente tabla 13. Se emplearon fosfatidilcolina (PC) de soja y de huevo.

Tabla 13: Composiciones que contienen hGH

Formulación	hGH/% en peso	PC/% en peso	GDO3/% en peso	EtOH/% en peso	H ₂ O/% en peso
A	0,5	44,75	44,75	10	-
B	0,5	46,25	46,25	70	-
C	0,5	47,25	47,25	5	-
D	0,5	33,53	40,97	10	15
E	0,5	35,78	43,72	10	10
F	0,5	37,13	45,37	7	10
G	1	47	47	5	-
H	1	31,6	47,4	10	10
I	1	34,65	42,35	10	12
J	1	33,75	41,25	10	14
K	1	33,3	40,7	10	15
L	1*	34,65	42,35	10	12
M	1,2	34,68	39,12	10	15
N	1,2	33,21	40,59	10	15
O	1,2*	34,68	39,12	10	15
P	1,2*	33,21	40,59	10	15

Cuando EtOH es etanol, PC es la fosfatidilcolina de soja LIPOID S100 o fosfatidilcolina de huevo LIPOID E 80 (marcado con *), y GDO es dioleato de glicerol (véase a continuación).

Calidad de GDO (según AC)	Monoglicéridos	Diglicéridos	Triglicéridos
GDO3	0,5%	95,3%	4,0%

5 Ejemplo 12: Preparación de composiciones de depósitos de liberación lenta de naltrexona

Se prepararon precursores de depósitos de liberación lenta de naltrexona mezclando naltrexona, PC, GDO y EtOH, añadiéndose EtOH en exceso para facilitar el mezclado. Generalmente, el contenido en EtOH en esta etapa es de aproximadamente 50-80% en peso. El exceso de EtOH después se elimina mediante una evaporación rotatoria o una liofilización, y el contenido en EtOH final se ajusta después según sea necesario.

10 Las composiciones finales de las muestras se indican en la siguiente tabla 14.

Tabla 14: Composiciones que contienen naltrexona

Formulación	Naltrexona/% en peso	PC/% en peso	GDO3/% en peso	EtOH/% en peso
A	5	42,5	42,5	10
B	5	44	44	7
C	5	45	45	5
D	5	36	54	5
E	5*	45	45	5
F	10	40	40	10

Formulación	Naltrexona/% en peso	PC/% en peso	GDO3/% en peso	EtOH/% en peso
G	10	41,5	41,5	7
H	10	42,5	42,5	5
I	10	34	51	5
J	10*	42,5	42,5	5
K	15	37,5	37,5	10
L	15	39	39	7
M	15	40	40	5
N	15	32	48	5
O	15*	40	40	5
P	20	35	35	10
Q	20	36,5	36,5	7
R	20	37,5	37,5	5
S	20	30	45	5
T	20*	37,5	37,5	5

Quando EtOH es etanol, PC es la fosfatidilcolina de soja LIPOID S100 o fosfatidilcolina de huevo LIPOID E 80 (marcado con *), y GDO es dioleato de glicerol (véase a continuación).

Calidad de GDO (según AC)	Monoglicéridos	Diglicéridos	Triglicéridos
GDO3	0,5%	95,3%	4,0%

5 **Ejemplo 13: Preparación de composiciones de depósitos de liberación lenta de bupivacaína y levobupivacaína**

Se prepararon precursores de depósitos de liberación lenta de bupivacaína (o levobupivacaína) mezclando bupivacaína o levobupivacaína, PC, GDO y EtOH, añadiéndose EtOH en exceso para facilitar el mezclado. Generalmente, el contenido en EtOH en esta etapa es de aproximadamente 50-80% en peso. El exceso de EtOH después se elimina mediante una evaporación rotatoria o una liofilización, y el contenido en EtOH final se ajusta después según sea necesario.

10 Las composiciones finales de las muestras se indican en la siguiente tabla 15. En las composiciones se emplearon fosfatidilcolina (PC) de soja y de huevo.

Tabla 15: Composiciones que contienen bupivacaína o levobupivacaína

Formulación	Bupivacaína o levobupivacaína/% en peso	PC/% en peso	GDO3/% en peso	EtOH/% en peso
A	5	42,5	42,5	10
B	5	44	44	7
C	5	45	45	5
D	5	36	54	5
E	5*	45	45	5
F	10	40	40	10
G	10	41,5	41,5	7

Formulación	Bupivacaína o levobupivacaína/% en peso	PC/% en peso	GDO3/% en peso	EtOH/% en peso
H	10	42,5	42,5	5
I	10	34	51	5
J	10*	42,5	42,5	5
K	15	37,5	37,5	10
L	15	39	39	7
M	15	40	40	5
N	15	32	48	5
O	15*	40	40	5

Quando EtOH es etanol, PC es la fosfatidilcolina de soja LIPOID S100 o fosfatidilcolina de huevo LIPOID E 80 (marcado con *), y GDO es dioleato de glicerol (véase a continuación).

Calidad de GDO (según AC)	Monoglicéridos	Diglicéridos	Triglicéridos
GDO3	0,5%	95,3%	4,0%

Ejemplo 14: Preparación de composiciones de depósitos de liberación lenta de pramipexol

- 5 Se prepararon precursores de depósitos de liberación lenta de pramipexol mezclando pramipexol, PC, GDO y EtOH, añadiéndose EtOH en exceso para facilitar el mezclado. Generalmente, el contenido en EtOH en esta etapa es de aproximadamente 50-80% en peso. El exceso de EtOH después se elimina mediante una evaporación rotatoria o una liofilización, y el contenido en EtOH final se ajusta después según sea necesario.

- 10 Las composiciones finales de las muestras se indican en la siguiente tabla 16. En las composiciones se emplearon fosfatidilcolina (PC) de soja y de huevo.

Tabla 16: Composiciones que contienen pramipexol

Formulación	Pramipexol/% en peso	PC/% en peso	GDO3/% en peso	EtOH/% en peso
A	1,0	44,5	44,5	10
B	1,0	46	46	7
C	1,0	47	47	5
D	1,0	37,6	56,4	5
E	1,0*	47	47	5
F	3	43,5	43,5	10
G	3	45	45	7
H	3	46	46	5
I	3	36,8	55,2	5
J	3*	46	46	5
K	5	42,5	42,5	10
L	5	44	44	7
M	5	45	45	5
N	5	36	54	5

Formulación	Pramipexol/% en peso	PC/% en peso	GDO3/% en peso	EtOH/% en peso
O	5*	45	45	5

Cuando EtOH es etanol, PC es la fosfatidilcolina de soja LIPOID S100 o fosfatidilcolina de huevo LIPOID E 80 (marcado con *), y GDO es dioleato de glicerol (véase a continuación).

Calidad de GDO (según AC)	Monoglicéridos	Diglicéridos	Triglicéridos
GDO3	0,5%	95,3%	4,0%

Ejemplo 15: Preparación de composiciones de depósitos de liberación lenta de clonidina

5 Se prepararon precursores de depósitos de liberación lenta de clonidina mezclando clonidina, PC, GDO y EtOH, añadiéndose EtOH en exceso para facilitar el mezclado. Generalmente, el contenido en EtOH en esta etapa es de aproximadamente 50-80% en peso. El exceso de EtOH después se elimina mediante una evaporación rotatoria o una liofilización, y el contenido en EtOH final se ajusta después según sea necesario.

10 Las composiciones finales de las muestras se indican en la siguiente tabla 17. En las composiciones se emplearon fosfatidilcolina (PC) de soja y de huevo.

Tabla 17: Composiciones que contienen clonidina

Formulación	Clonidina/% en peso	PC/% en peso	GDO3/% en peso	EtOH/% en peso
A	1,0	44,5	44,5	10
B	1,0	46	46	7
C	1,0	47	47	5
D	1,0	37,6	56,4	5
E	1,0*	47	47	5
F	3	43,5	43,5	10
G	3	45	45	7
H	3	46	46	5
I	3	36,8	55,2	5
J	3*	46	46	5
K	5	42,5	42,5	10
L	5	44	44	7
M	5	45	45	5
N	5	36	54	5
O	5*	45	45	5

Cuando EtOH es etanol, PC es la fosfatidilcolina de soja LIPOID S100 o fosfatidilcolina de huevo LIPOID E 80 (marcado con *), y GDO es dioleato de glicerol (véase a continuación).

Calidad de GDO (según AC)	Monoglicéridos	Diglicéridos	Triglicéridos
GDO3	0,5%	95,3%	4,0%

15 **Ejemplo 16: Preparación de composiciones de depósitos de liberación lenta de levotiroxina**

Se prepararon precursores de depósitos de liberación lenta de levotiroxina mezclando levotiroxina, PC, GDO y EtOH, añadiéndose EtOH en exceso para facilitar el mezclado. Generalmente, el contenido en EtOH en esta etapa

es de aproximadamente 50-80% en peso. El exceso de EtOH después se elimina mediante una evaporación rotatoria o una liofilización, y el contenido en EtOH final se ajusta después según sea necesario.

Las composiciones finales de las muestras se indican en la siguiente tabla 18. En las composiciones se emplearon fosfatidilcolina (PC) de soja y de huevo.

5 Tabla 18: Composiciones que contienen levotiroxina

Formulación	Levotiroxina/% en peso	PC/% en peso	GDO3/% en peso	EtOH/% en peso
A	0,5	44,75	44,75	10
B	0,5	46,25	46,25	7
C	0,5	47,25	47,25	5
D	0,5	37,8	56,7	5
E	0,5*	47,25	47,25	5
F	1,5	44,25	44,25	10
G	1,5	45,75	45,75	7
H	1,5	46,75	46,75	5
I	1,5	37,4	56,1	5
J	1,5*	46,75	46,75	5
K	3	43,5	43,5	10
L	3	45	45	7
M	3	46	46	5
N	3	36,8	55,2	5
O	3*	46	46	5

Quando EtOH es etanol, PC es la fosfatidilcolina de soja LIPOID S100 o fosfatidilcolina de huevo LIPOID E 80 (marcado con *), y GDO es dioleato de glicerol (véase a continuación).

Calidad de GDO (según AC)	Monoglicéridos	Diglicéridos	Triglicéridos
GDO3	0,5%	95,3%	4,0%

Ejemplo 17: Preparación de composiciones de depósitos de liberación lenta de buprenorfina

10 Se prepararon precursores de depósitos de liberación lenta de buprenorfina mezclando buprenorfina, PC, GDO y EtOH, añadiéndose EtOH en exceso para facilitar el mezclado. Generalmente, el contenido en EtOH en esta etapa es de aproximadamente 50-80% en peso. El exceso de EtOH después se elimina mediante una evaporación rotatoria o una liofilización, y el contenido en EtOH final se ajusta después según sea necesario.

15 Las composiciones finales de las muestras se indican en la siguiente tabla 19. En las composiciones se emplearon fosfatidilcolina (PC) de soja y de huevo.

Tabla 19: Composiciones que contienen buprenorfina

Formulación	Buprenorfina/% en peso	PC/% en peso	GDO3/% en peso	EtOH/% en peso
A	1,0	44,5	44,5	10
B	1,0	46	46	7
C	1,0	47	47	5

Formulación	Buprenorfina/% en peso	PC/% en peso	GDO3/% en peso	EtOH/% en peso
D	1,0	37,6	56,4	5
E	1,0*	47	47	5
F	3	43,5	43,5	10
G	3	45	45	7
H	3	46	46	5
I	3	36,8	55,2	5
J	3*	46	46	5
K	5	42,5	42,5	10
L	5	44	44	7
M	5	45	45	5
N	5	36	54	5
O	5*	45	45	5

Cuando EtOH es etanol, PC es la fosfatidilcolina de soja LIPOID S100 o fosfatidilcolina de huevo LIPOID E 80 (marcado con *), y GDO es dioleato de glicerol (véase a continuación).

Calidad de GDO (según AC)	Monoglicéridos	Diglicéridos	Triglicéridos
GDO3	0,5%	95,3%	4,0%

Ejemplo 18: Preparación de composiciones de depósitos de liberación lenta de ésteres de testosterona

- 5 Se prepararon precursores de depósitos de liberación lenta de ésteres undecanoato y enantato de testosterona mezclando los ésteres de testosterona, PC, GDO y EtOH, añadiéndose EtOH en exceso para facilitar el mezclado. Generalmente, el contenido en EtOH en esta etapa es de aproximadamente 50-80% en peso. El exceso de EtOH después se elimina mediante una evaporación rotatoria o una liofilización, y el contenido en EtOH final se ajusta después según sea necesario.
- 10 Las composiciones finales de las muestras se indican en la siguiente tabla 20. En las composiciones se emplearon fosfatidilcolina (PC) de soja y de huevo.

Tabla 20: Composiciones que contienen undecanoato de testosterona o enantato de testosterona

Formulación	Undecanoato de testosterona o enantato de testosterona/% en peso	PC/% en peso	GDO3/% en peso	EtOH/% en peso
A	10	40	40	10
B	10	41,5	41,5	7
C	10	42,5	42,5	5
D	10	34	51	5
E	10*	42,5	42,5	5
F	15	37,5	37,5	10
G	15	39	39	7
H	15	40	40	5
I	15	32	48	5

Formulación	Undecanoato de testosterona o enantato de testosterona/% en peso	PC/% en peso	GDO3/% en peso	EtOH/% en peso
J	15*	40	40	5
K	20	35	35	10
L	20	36,5	36,5	7
M	20	37,5	37,5	5
N	20	30	45	5
O	20*	37,5	37,5	5
P	25	32,5	32,5	10
Q	25	34	34	7
R	25	35	35	5
S	25	28	42	5
T	25*	35	35	5

Cuando EtOH es etanol, PC es la fosfatidilcolina de soja LIPOID S100 o fosfatidilcolina de huevo LIPOID E 80 (marcado con *), y GDO es dioleato de glicerol (véase a continuación).

Calidad de GDO (según AC)	Monoglicéridos	Diglicéridos	Triglicéridos
GDO3	0,5%	95,3%	4,0%

5 **Ejemplo 19: Estudio de liberación *in vivo* desde formulaciones de depósitos de liberación lenta que contienen ésteres de testosterona administradas por vía subcutánea**

Se siguió un modelo de rata *in vivo* de liberación de fármaco de undecanoato de testosterona y enantato de testosterona durante 28 días. Las formulaciones se administraron por vía subcutánea entre las escápulas utilizando una jeringa (23G, 0,6 mm x 25 mm). La concentración de testosterona en el plasma de rata se siguió durante un periodo de 28 días (véase la figura 2). La dosis fue de 125 mg/kg y el volumen de la dosis de 0,5 ml/kg, que se corresponde con una carga del fármaco de 25% en peso de éster de testosterona en el precursor de formulación de depósito de liberación lenta (formulación R en el ejemplo 18).

La figura 2 muestra los niveles plasmáticos de testosterona en el modelo de rata después de la administración de los precursores de formulaciones de undecanoato de testosterona (TEU) y enantato de testosterona (TEE) (25% en peso de éster de testosterona). Parece que las formulaciones investigadas producen unos perfiles de liberación con una duración de la liberación sostenida de al menos 28 días.

20 **Ejemplo 20: Preparación de un precursor de depósito de liberación lenta de hGH utilizando un dispositivo de mezclado de dos partes**

Se preparó un precursor de depósito de liberación lenta de hGH disolviendo primero 7,5 mg de hGH en 0,15 g de agua estéril. Esta disolución se introdujo en una jeringa de vidrio de 1 ml. Se introdujo una disolución líquida que contenía PC, GDO y EtOH (PC/GDO/EtOH = 40,5/49,5/10% en peso) (0,84 g) en una segunda jeringa de vidrio.

Los dos jeringas que contienen hGH/agua y la mezcla de lípidos, respectivamente, se conectaron utilizando un adaptador Luer hembra a hembra, y las dos disoluciones se mezclaron impulsando el contenido repetidamente hacia adelante y hacia atrás. Después de aproximadamente 15 ciclos de impulsos hacia adelante y hacia atrás se recogió el precursor de depósito de liberación lenta en una de las jeringas y se inyectó en disolución salina utilizando una aguja de calibre 23.

25 **Ejemplo 21: Preparación de un precursor de depósito de liberación lenta de interferón-beta 1A utilizando un dispositivo de mezclado de dos partes**

Se preparó un precursor de depósito de liberación lenta de interferón-beta 1A disolviendo primero 1,0 mg de interferón-beta 1A en 0,1 g de agua estéril. Esta disolución se introdujo en una jeringa de vidrio de 1 ml. Se introdujo una disolución líquida que contenía PC, GDO y EtOH (PC/GDO/EtOH = 40,5/49,5/10% en peso) (0,9 g) en una segunda jeringa de vidrio.

5 Los dos jeringas que contienen interferón-beta 1A/agua y la mezcla de lípidos, respectivamente, se conectaron utilizando un adaptador Luer hembra a hembra, y las dos disoluciones se mezclaron impulsando el contenido repetidamente hacia adelante y hacia atrás. Después de aproximadamente 15 ciclos de impulsos hacia adelante y hacia atrás se recogió el precursor de depósito de liberación lenta en una de las jeringas y se inyectó en disolución salina utilizando una aguja de calibre 23.

Leyendas de las figuras

Figura 1: Niveles plasmáticos de leuprolida en el modelo de rata después de la administración de un precursor de formulación de leuprolida (3 mg/kg) (0,3% en peso de leuprolida) según el ejemplo 4.

10 Figura 2: Niveles plasmáticos de testosterona en el modelo de rata después de la administración de diferentes derivados de testosterona según el ejemplo 19 (TEU = undecanoato de testosterona, y TEE = enantato de testosterona).

REIVINDICACIONES

- 1.- Una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:
- a) al menos un diacilglicerol;
 - b) al menos una fosfatidilcolina;
- 5 c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;
- d) del 0,1% al 10% en peso de al menos un análogo de GnRH;
- en la que la preformulación forma, o es capaz de formar, al menos una estructura de fase cristalina líquida tras el contacto con un fluido acuoso;
- en la que la proporción de a:b está en el intervalo de 40:60 a 70:30 en peso.
- 10 2.- Una preformulación según la reivindicación 1, en la que el componente a) comprende GDO.
- 3.- Una preformulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que el componente b) comprende PC de soja.
- 4.- Una preformulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el componente c) comprende etanol.
- 15 5.- Una preformulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicha preformulación comprende al menos un análogo de GnRH seleccionado de leuprolida y goserelina.
- 6.- El uso de:
- a) al menos un diacilglicerol;
 - b) al menos una fosfatidilcolina;
- 20 c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;
- d) del 0,1% al 10% en peso de al menos un análogo de GnRH;
- en el que la proporción de a:b está en el intervalo de 40:60 a 70:30 en peso, para la fabricación de un medicamento de preformulación de baja viscosidad para su uso para la formación *in vivo* de un depósito de liberación lenta para el tratamiento de al menos un trastorno seleccionado de enfermedades neoplásicas, que incluyen cánceres, en especial de mama y próstata, e hipertrofia prostática benigna; pubertad prematura o retrasada en adolescentes; hirsutismo; enfermedad de Alzheimer; y ciertos trastornos relacionados con el sistema reproductor, tales como hipogonadismo, anovulación, amenorrea, oligospermia, endometriosis, leiomiomata (fibroides uterinos), síndrome premenstrual o enfermedad del ovario poliquístico, o para su uso como parte de un tratamiento de FIV.
- 25
- 7.- El uso según la reivindicación 6, que comprende el uso de al menos una formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
- 30
- 8.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7, que comprende la fabricación de un medicamento para la administración mediante inyección intramuscular, subcutánea, o subcutánea profunda.
- 9.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, que comprende la fabricación de un medicamento para la administración mediante un dispositivo de administración precargado.
- 35 10.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, que comprende la fabricación de un medicamento para la administración a través de una aguja de calibre menor que 20.
- 11.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, que comprende la fabricación de un medicamento para la administración una vez cada 20 a 360 días.
- 40 12.- Un dispositivo de administración desechable precargado con una dosis medida de una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:
- a) al menos un diacilglicerol;
 - b) al menos una fosfatidilcolina;
 - c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;
 - d) del 0,1% al 10% en peso de al menos un análogo de GnRH;

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

13.- El dispositivo de la reivindicación 12 que es una jeringa o un cilindro de jeringa.

14.- El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13 que contiene una formulación según las reivindicaciones 1 a 5.

5 15.- El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, que comprende una aguja de calibre menor que 20.

16.- El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, que contiene una única dosis de 0,1 a 500 mg de análogo de GnRH.

17.- El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, que contiene leuprolida o goserelina de aproximadamente 5 a 90 mg.

10 18.- El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, que contiene un volumen total para la administración no mayor que 5 ml.

19.- Un kit para la administración de al menos un análogo de GnRH, 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 fosfatidilcolina;

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

d) del 0,1% al 10% en peso de al menos un análogo de GnRH;

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

20 20.- El kit de la reivindicación 19 que incluye un dispositivo de administración según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18.

21.- El kit de cualquiera de las reivindicaciones 29 a 32, que contiene leuprolida o goserelina de aproximadamente 5 a 90 mg.

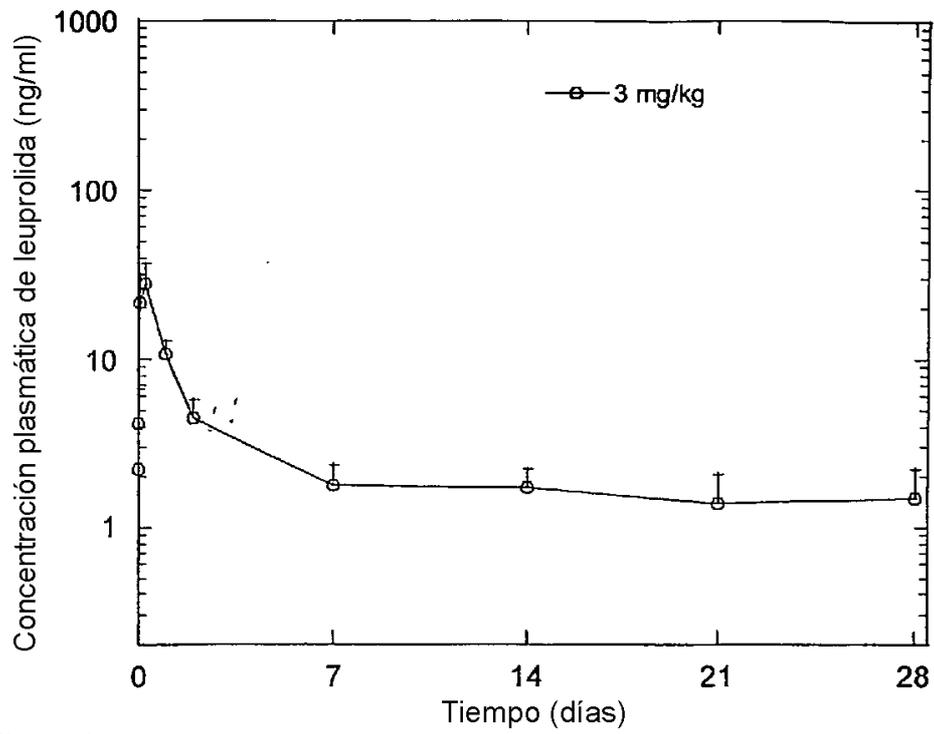


Figura 1:

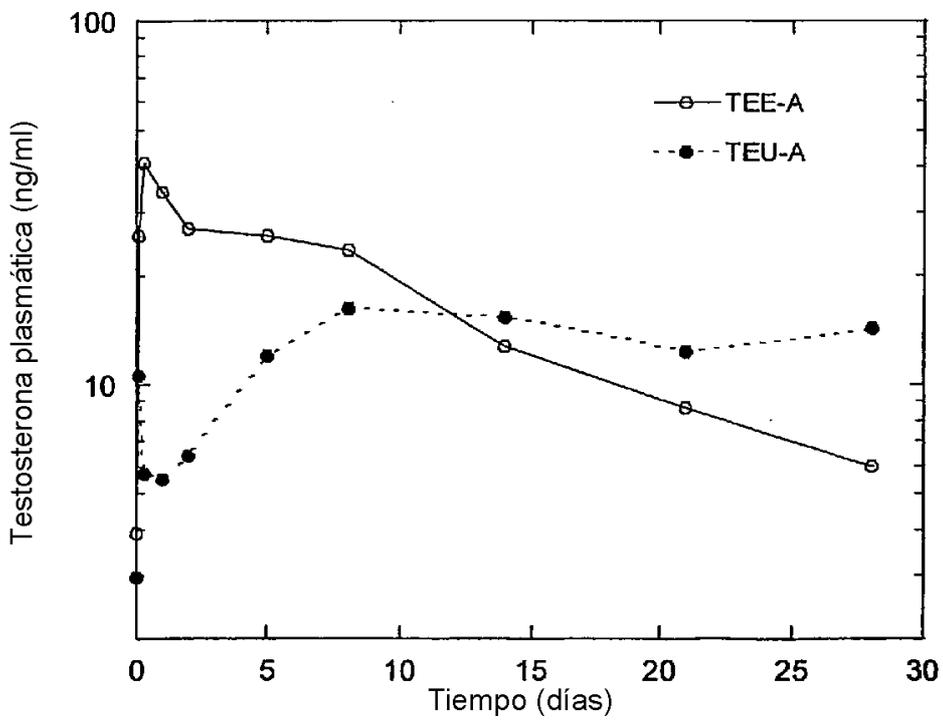


Figura 2: