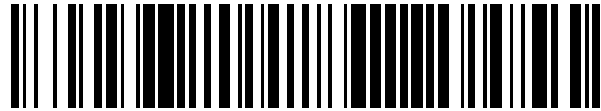


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 515 097**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61P 5/02** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2005** **E 05804975 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014** **EP 1830806**

54 Título: **Formulación de liberación sostenida que comprende un análogo de somatostatina**

30 Prioridad:

**22.12.2004 GB 0428151**

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

**29.10.2014**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**LAMBERT, OLIVIER**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 515 097 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

Formulación de liberación sostenida que comprende un análogo de somatostatina

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas líquidas, a saber con depósitos de composiciones farmacéuticas líquidas para administración parental, su preparación y una jeringa precargada que las comprende; cada una como se define en las reivindicaciones y en las siguientes realizaciones:

De esta manera, una primera realización de la invención se relaciona con una composición farmacéutica líquida para administración parental que comprende

una sal de lactato, acetato, diaspártato o diglutamato o disuccinato del análogo de somatostatina ciclo[4-(NH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-NH-CO-O)-Pro]-Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe], en donde Phg significa -HN-CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CO- y Bzl significa bencilo, y agua, que tiene un pH de entre 3.0 y 7.0,

que forma un sistema de depósito de gel después de inyección en contacto con el fluido corporal.

Una realización de la invención específica de esta primera realización se refiere a la composición que tiene un pH de entre aproximadamente 4.0 y 6.0.

Una realización de la invención específica adicional de una cualquiera de las realizaciones en los dos párrafos precedentes se refiere a la composición farmacéutica líquida que comprende un regulador farmacéuticamente aceptable en una cantidad que proporciona un pH de entre aproximadamente 3 y 7.

Una realización de la invención específica adicional en el párrafo precedente se refiere a dicha composición que tiene un pH de entre aproximadamente 4.0 y 5.0, en particular en donde el regulador farmacéuticamente aceptable se selecciona de por lo menos uno de un regulador de acetato, un regulador de tartrato, un regulador de glicina y un regulador de lactato, más particularmente regulador de acetato, aún más particularmente regulador de acetato en una concentración de aproximadamente 10 mM a 25 mM.

Una realización de la invención específica adicional de las realizaciones en los tres párrafos precedentes se refiere a la composición farmacéutica líquida en donde la sal de análogo de somatostatina tiene una sal: relación base que varía desde 0.1 hasta 2.

Una segunda realización de la invención se relaciona con una jeringa precargada que comprende la composición farmacéutica líquida mencionada en los cuatro párrafos precedentes e instrucciones de uso.

Una tercera realización de la invención se relaciona con un proceso para preparar la composición farmacéutica líquida mencionada en los cuatro párrafos anteriores al párrafo inmediatamente precedente que comprende

i) disolver una sal de análogo de somatostatina de diaspártato, diglutamato, o disuccinato, lactato, acetato en agua,

ii) agregar opcionalmente una cantidad farmacéuticamente aceptable de un regulador, y opcionalmente

iii) cargar la solución en una jeringa.

Las formulaciones de depósito normalmente se administran parenteralmente. Se pueden administrar formulaciones de depósito de somatostatina mediante inyección subcutáneamente o intramuscularmente a través de una aguja de pequeño calibre o se coloca en sitios de tejido accesibles a través de una cánula. Sin embargo la administración parental especialmente puede ser muy difícil si se necesitan inyecciones repetidas. Adicionalmente, se pueden presentar dificultades con formulaciones de depósito que se administran en forma líquida y que forman un implante sólido en el cuerpo después de inyección. A menudo el proceso de solidificación inicia en la jeringa antes de inyección y provoca el taponamiento de la aguja.

Adicionalmente, estas formulaciones de depósito pueden comprender un polímero o una mezcla de polímeros que tienen que ser disueltos en un solvente orgánico, por ejemplo pueden comprender más de 50% de un solvente orgánico. Si el solvente orgánico permanece en la solución para inyección puede provocar necrosis o irritación de tejido severa en el sitio de implante.

El documento EP 779 805 proporciona una composición farmacéutica que consiste de una sal de péptido soluble que formará un gel luego de contacto con un fluido corporal, y hasta 30% en peso de la composición de un portador farmacéuticamente aceptable. Los péptidos descritos en el documento EP 779805 son somatostatinas o análogos

de somatostatina, por ejemplo lanreotida. Los documentos EP 1 475 114 (que no describe composiciones líquidas), WO 03/075887 (que se relacionan con formulaciones sólidas o semisólidas), US 6,503,534 (que se relaciona con una formulación en donde la sal de péptido tiene un alta área de superficie específica y que puede formar un gel cuando se inyecta a un paciente) y US 2002/111603 (que se relaciona con un método para implantar o insertar una formulación sólida o semisólida) todos describen formulaciones sólidas o semisólidas, pero ninguna de ellas da un indicio de que las composiciones farmacéuticas líquidas de sales de somatostatina como se define en la reivindicación 1 conducirán a un sistema de depósito de gel después de inyección. Caron et al., Clin. Endocrinol. (2004) 60, 734-40 describe una solución acuosa inyectable de acetato de lanreotida y de esta manera no la sal en la reivindicación 1.

De forma sorprendente se ha encontrado ahora que se pueden obtener formulaciones de depósito de somatostatina parenterales ventajosas con una composición que comprende una sal de un análogo de somatostatina y agua que tiene un pH desde 3 hasta 7 sin utilizar un polímero y sin utilizar un solvente orgánico.

La presente descripción para referencia proporciona en un aspecto una composición farmacéutica para administración parental que comprende una sal de análogo de somatostatina de aspartato, por ejemplo mono- o diaspartato, glutamato, por ejemplo mono- o diglutamato, o succinato, por ejemplo mono- o disuccinato, lactato, acetato o citrato y agua, con las realizaciones de la invención como se definió anteriormente, que forma un depósito de gel después de inyección en contacto con el fluido corporal. La sal: relación base de la sales de análogos de somatostatina puede variar desde 0.1 a 2 y proporciona la solubilidad de la sal de análogo de somatostatina. La composición farmacéutica tiene un pH entre aproximadamente 3.0 y 7.0, preferiblemente desde entre 4.0 y 6.0 y más preferiblemente desde entre aproximadamente 4.0 y 5.0. Opcionalmente la composición puede comprender un regulador farmacéuticamente aceptable en una cantidad para estabilizar el pH entre aproximadamente 3.0 y 7.0, preferiblemente entre aproximadamente 4.0 y 6.0, más preferiblemente entre 4.0 y 5.0.

En otro aspecto la presente descripción para referencia proporciona una composición farmacéutica para administración parental que comprende una sal de análogo de somatostatina de aspartato, por ejemplo mono- o diaspartato, glutamato, por ejemplo mono- o diglutamato, lactato, succinato, por ejemplo mono- o disuccinato, acetato o citrato, y agua, que tiene un pH entre aproximadamente 3.0 y 7.0, que forma un depósito de gel después de inyección en contacto con el fluido corporal.

La composición que tiene un pH entre aproximadamente 3.0 y 7.0 proporciona buena solubilidad y por lo tanto la composición de la invención se puede almacenar durante un periodo de tiempo extendido sin precipitación. La composición se administra al paciente mediante inyección en donde la composición se iniciará para formar un depósito de gel después y no antes de interacción con el fluido corporal. El depósito de gel libera la sal de análogo de somatostatina de aspartato, lactato, succinato, acetato, glutamato o citrato, como realizaciones de la invención como se definió anteriormente, dentro del paciente durante un periodo de tiempo extendido.

En otro aspecto la descripción para referencia proporciona un proceso para preparar una formulación de depósito al

i) disolver una sal de análogo de somatostatina de aspartato, por ejemplo mono- o diaspartato, lactato, succinato, por ejemplo mono- o disuccinato, acetato, glutamato, por ejemplo mono- o diglutamato o citrato en agua,

ii) agregar opcionalmente un regulador para estabilizar el pH de la solución, y opcionalmente

iii) cargar la solución en una jeringa, donde las realizaciones de la invención se definieron anteriormente.

En un aspecto adicional la descripción para referencia proporciona un proceso para preparar una formulación de depósito al

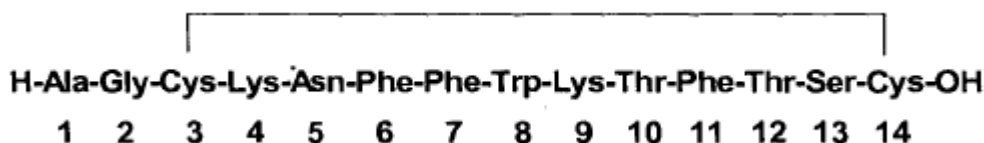
i) disolver una sal de análogo de somatostatina de aspartato, por ejemplo mono- o diaspartato, lactato, succinato, por ejemplo mono- o disuccinato, acetato, glutamato, por ejemplo mono- o diglutamato, o citrato en agua, que tiene un pH de entre 3.0 y 7.0,

ii) agregar opcionalmente un regulador para estabilizar el pH de la solución, y opcionalmente

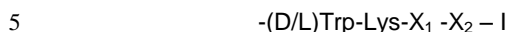
iii) cargar la solución en una jeringa.

La presente descripción para referencia se relaciona con sales de análogos de somatostatina de aspartato, por ejemplo mono- o diaspartato, lactato, succinato, por ejemplo mono- o disuccinato, acetato, glutamato, por ejemplo mono- o diglutamato o citrato.

La Somatostatina es un tetradecapéptido que tiene la estructura



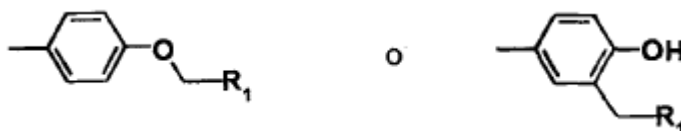
Para referencia, se han descrito análogos de somatostatina de particular interés por ejemplo en los documentos de en los documentos WO 97/01579 y WO 97/25977. Dichos análogos de somatostatina comprenden la secuencia de aminoácidos de la fórmula I



en donde X<sub>1</sub> es un radical de la fórmula (a) o (b)



en donde R<sub>1</sub> es fenilo opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente puede ser halógeno, metilo, etilo, metoxi o etoxi, R<sub>2</sub> es -Z<sub>1</sub>-CH<sub>2</sub>-R<sub>1</sub>, -CH<sub>2</sub>-CO-O-CH<sub>2</sub>-R<sub>1</sub>,



10

en donde Z<sub>1</sub> es O o S, y

X<sub>2</sub> es un α-aminoácido que tiene un residuo aromático en la cadena lateral C<sub>α</sub>, o una unidad de aminoácido seleccionada de Dab, Dpr, Dpm, His,(Bzl)HyPro, tienil-Ala, ciclohexil-Ala y t-butil-Ala, el residuo Lys de dicha secuencia que corresponde al residuo Lys<sup>9</sup> de la somatostatina 14 natural.

- 15 Por análogo de somatostatina como se utiliza aquí se entiende un péptido de cadena recta o cíclico derivado de aquel de la somatostatina 14 de origen natural, que comprende la secuencia de la fórmula I y en donde adicionalmente se han omitido y/o reemplazado una o más unidades de aminoácidos por uno o más de otros radicales de aminoácido y/o en donde se han reemplazado uno o más grupos funcionales por uno o más de otros grupos funcionales y/o se han reemplazado uno o más grupos por uno o más de otros diversos grupos isostéricos.
- 20 En general el término cubre todos los derivados modificados en la somatostatina 14 natural que comprende la secuencia anterior de la fórmula I que tiene afinidad de unión en el rango nM para por lo menos un subtipo de receptor de Somatostatina como se define aquí.

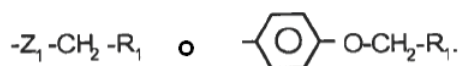
Preferiblemente, el análogo de somatostatina es un compuesto en el que los residuos en las posiciones 8 a 11 de la somatostatina 14 se representan por la secuencia de la fórmula I como se definió anteriormente.

- 25 Más preferiblemente, el análogo de somatostatina es un compuesto como se describió anteriormente que comprende una unidad de hexapéptido, los residuos en las posiciones 3 a 6 de dicha unidad de hexapéptido que comprende la secuencia de la fórmula I. Particularmente se prefiere un hexapéptido de somatostatina en donde los residuos en las posiciones 1 y 2 de la unidad de hexapéptido pueden ser cualquiera de aquellos como se conoce en la técnica, por ejemplo como se describe por A.S. Dutta in Small Peptides, Vol.19, 292-354, Elsevier, 1993, o como
- 30 sustituyentes para, Phe<sup>6</sup> y/o Phe<sup>7</sup> de somatostatina 14.

Más particularmente el análogo de somatostatina es un compuesto en el que la unidad de hexapéptido es cíclica, por ejemplo que tiene un enlace de péptido directo entre el grupo α-carbonilo del residuo en la posición 6 y el grupo α-amino del residuo en la posición 1.

- 35 Aunque el Lys, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> en la secuencia de la fórmula I tienen la configuración L, el Trp puede tener la configuración D o L. Preferiblemente el Trp tiene la configuración D.

X<sub>1</sub> es preferiblemente un residuo de la fórmula (a) o (b), R<sub>2</sub> es preferiblemente

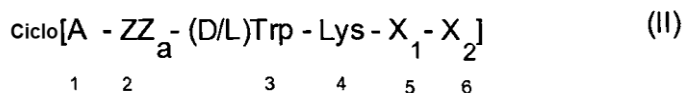


5 Cuando  $X_2$  comprende un residuo aromático en la cadena lateral  $C_{\alpha}$ , puede ser de forma adecuada un  $\alpha$ -aminoácido natural o no natural, por ejemplo Phe, Tyr, Trp, Nal, Pal, benzotienil-Ala, Tic y tironina; preferiblemente Phe o Nal, más preferiblemente Phe.  $X_2$  es preferiblemente un  $\alpha$ -aminoácido que lleva un residuo aromático en la cadena lateral  $C_{\alpha}$ .

Quando  $R_1$  es fenilo sustituido, puede ser de forma adecuada sustituido por halógeno, metilo, etilo, metoxi o etoxi por ejemplo en orto y/o para. Más preferiblemente  $R_1$  es fenilo no sustituido.

$Z_1$  es preferiblemente O.

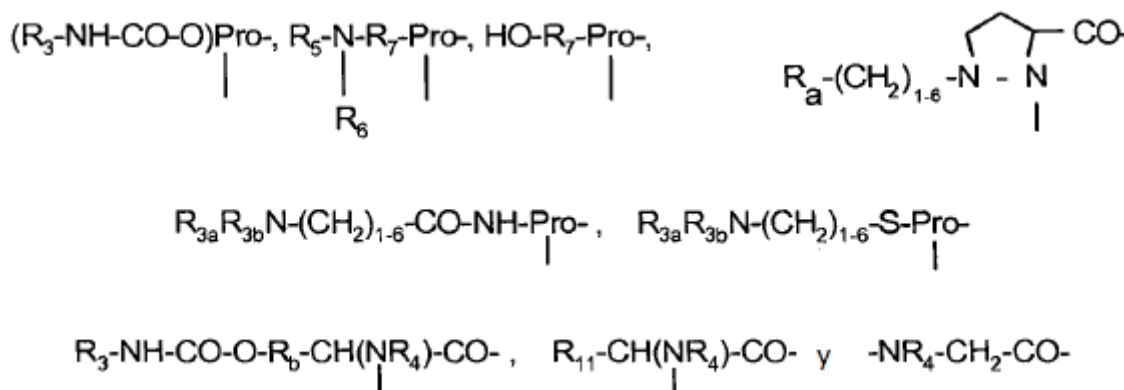
10 Los compuestos representativos descritos actualmente para referencia son por ejemplo compuestos de la fórmula (II)



en donde

$X_1$  y  $X_2$  son como se definió anteriormente,

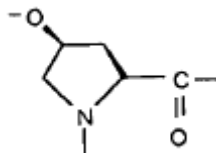
A es un residuo divalente seleccionado de Pro,



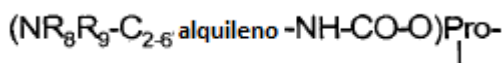
15 en donde  $R_3$  es  $NR_8R_9$ -alquileo  $C_2-C_6$ , guanidino-alquileo  $C_2-C_6$  o alquileo  $C_2-C_6-COOH$ ,  $R_{3a}$  es H, alquilo  $C_{1-4}$  o tiene independientemente uno de los significados dados para  $R_3$ ,  $R_{3b}$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ,  $R_a$  es OH o  $NR_5R_6$ ,  $R_b$  es  $-(CH_2)_{1-3}$ - o  $-CH(CH_3)-$ ,  $R_4$  es H o  $CH_3$ ,  $R_{4a}$  es opcionalmente bencilo sustituido en el anillo, cada uno de  $R_5$  y  $R_6$  independientemente es H, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $\omega$ -amino- alquileo  $C_{1-4}$ ,  $\omega$ -hidroxi-alquileo  $C_{1-4}$  o acilo,  $R_7$  es un enlace directo o alquileo  $C_{1-6}$ , cada uno de  $R_8$  y  $R_9$  independientemente es H, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $\omega$ -hidroxi-alquileo  $C_{2-4}$ , acilo o  $CH_2OH-(CHOH)_c-CH_2-$  en donde c es 0, 1, 2, 3 o 4, o  $R_8$  y  $R_9$  forman juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos se adhiere un grupo heterocíclico que puede comprender un heteroátomo adicional, y  $R_{11}$  es opcionalmente bencilo sustituido en el anillo,  $-(CH_2)_{1-3}-OH$ ,  $CH_3-CH(OH)-$  o  $-(CH_2)_{1-5}-NR_5R_6$ , y  $ZZ_a$  es una  $\alpha$ -unidad de aminoácido natural o no natural.

25  $ZZ_a$  puede tener la configuración D o L. Cuando  $ZZ_a$  es una  $\alpha$ -unidad de aminoácido natural o no natural, puede ser de forma adecuada por ejemplo Thr, Ser, Ala, Val, Ile, Leu, Nle, His, Arg, Lys, Nal, Pal, Tyr, Trp, opcionalmente Phe o  $\alpha$ -benzil- Gly sustituido en el anillo. Cuando  $ZZ_a$  es Phe, el anillo de benceno de este se puede sustituir mediante por ejemplo  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $CH_3$ ,  $OCH_3$  o halógeno, preferiblemente en la posición para. Cuando  $ZZ_a$  es Phe, el anillo de benceno de este es preferiblemente no sustituido.

Cuando A comprende un residuo de aminoácidos Pro, cualquier sustituyente presente en el anillo de prolina, por ejemplo R<sub>3</sub>-NH-CO-O etc., está preferiblemente en la posición 4. Dicho residuo de prolina sustituido puede existir en la forma cis,



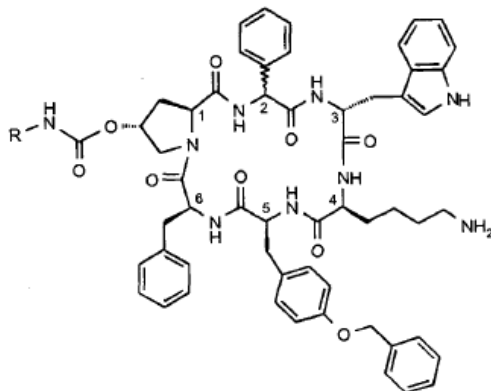
5 por ejemplo así como también en la forma trans. Cada isómero geométrico individualmente así como también mezclas de los mismos son compuestos de acuerdo con la presente descripción para referencia. Cuando A es



10 donde NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> forma un grupo heterocíclico, dicho grupo puede ser aromático o saturado y puede comprender un nitrógeno o un nitrógeno y un segundo heteroátomo seleccionado de nitrógeno y oxígeno. Preferiblemente el grupo heterocíclico es por ejemplo piridilo o morfolino. El alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> es este residuo es preferiblemente -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

Cualquier acilo como R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> en A puede ser por ejemplo R<sub>12</sub>CO- en donde R<sub>12</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o bencilo, preferiblemente metilo o etilo. Cuando R<sub>4a</sub> o R<sub>11</sub> en A es bencilo sustituido en el anillo, el anillo de benceno puede ser sustituido como se indicó anteriormente para ZZ<sub>a</sub>.

Particularmente se prefieren los compuestos de la fórmula III



III

15 en donde la configuración en C-2 es (R) o (S) o una mezcla de los mismos, y en donde R es NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>-alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o guanidina- alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, y cada uno de R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> independientemente es H o alquilo C<sub>1-4</sub>, en forma libre, en forma de sal o forma protegida, cuya síntesis se puede realizar como se describe por ejemplo en el documento WO 2002/10192 que se incorpora aquí mediante referencia.

20 Se obtienen las sales mediante el proceso como se describe por ejemplo en el documento WO 2002/10192 que se incorpora por la presente mediante que se incorpora aquí mediante referencia.

Preferiblemente R es NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>-alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>.

25 Para las realizaciones de la invención, el compuesto de la fórmula II es el compuesto en donde R es 2-amino-etilo, a saber ciclo[{4-(NH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-NH-CO-O-)Pro}-Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe] (denominado aquí como Compuesto A), en la forma de una sal de lactato, acetato, diaspártato, diglutamato o disuccinato, mientras que para propósitos de referencia aquí también se describe ciclo[4-(NH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-NH-CO-O-)Pro]-DPhg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe], en forma libre, forma de sal o forma protegida. Phg significa -HN-CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CO- y Bzl significa bencilo.

30 Una sal, para referencia, de la descripción en forma protegida corresponde a un análogo de somatostatina en donde por lo menos se protege uno de los grupos amino y que mediante desprotección conduce a un compuesto de la fórmula II, preferiblemente removible de forma fisiológica. Los grupos protectores amino adecuados son por ejemplo

como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene, J. Wiley & Sons NY (1981), 219-287, cuyos contenidos se incorporan aquí mediante referencia. Ejemplo de dicho un grupo protector amino es acetilo.

La composición líquida de acuerdo con la presente invención puede comprender un regulador. Los reguladores adecuados incluyen pero no se limitan a regulador de acetato, regulador de lactato, regulador de glicina y regulador de tartrato. Las concentraciones de los reguladores puede ser de aproximadamente 5 mM a 30 mM, preferiblemente desde aproximadamente 10 mM a 25 mM.

En un aspecto adicional la invención proporciona una composición farmacéutica en una forma líquida viscosa de otra forma como se definió anteriormente que se puede inyectar con una jeringa a través de una aguja que varía desde 18 G a 25 G, por ejemplo 20 G. La solución se puede colocar en una jeringa después de filtración estéril a través de un filtro de 0.2  $\mu\text{m}$  que tiene una viscosidad de 1 a  $10^4$  mPa.s o después de filtración estéril y eliminación de solvente mediante evaporación o sublimación que tiene una viscosidad desde  $10^2$  hasta  $10^6$  mPa.s. La eliminación de solvente se puede hacer después de colocar la solución en la jeringa.

La solución en la jeringa se puede inyectar a través de una aguja se puede inyectar a través de una aguja, por ejemplo una aguja de 20 G, en el cuerpo subcutáneamente, intramuscularmente, intradérmicamente o intraperitonealmente o se coloca en sitios de tejido accesibles a través de una cánula. Una vez en el lugar en contacto con el fluido corporal del paciente se formará el depósito de gelificación. La composición líquida para administración parental se puede cargar en una jeringa, preferiblemente se puede proporcionar una jeringa precargada junto con instrucciones para uso.

En otro aspecto la descripción con respecto a las realizaciones de la invención descritas anteriormente proporciona una formulación de depósito para la liberación extendida del agente farmacéuticamente activo. El implante formado después de inyección en el cuerpo puede liberar el agente activo durante un periodo de tiempo extendido. El periodo de liberación puede variar desde 1 hasta 90 días, por ejemplo 1 hasta 60 días, por ejemplo entre 30 a 60 días.

Las composiciones de la invención son útiles para tratamiento de las indicaciones conocidas del agente activo particular. Las composiciones de la invención que comprenden una sal de análogo de somatostatina como se definió anteriormente pueden ser útiles en las siguientes indicaciones:

a) para la prevención o tratamiento de trastornos con una etiología que comprende o se asocia con secreción de GH en exceso y/o exceso de IGF-1 por ejemplo en el tratamiento acromegalia así como también en el tratamiento de diabetes mellitus tipo I o tipo II, especialmente complicaciones de los mismos, por ejemplo angiopatía, retinopatía proliferativa diabética, edema macular diabético, nefropatía, neuropatía y fenómeno del alba, y otros trastornos metabólicos relacionados con liberación de insulina o glucagón, por ejemplo obesidad, por ejemplo obesidad mórbida u obesidad hipotalámica o hiperinsulinémica,

b) en el tratamiento de fístula enterocutánea y pancreaticocutánea, síndrome del intestino irritable, enfermedades inflamatorias, por ejemplo Enfermedad de Grave, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis o artritis reumatoide, enfermedad renal poliquística, síndrome de evacuación gástrica rápida, síndrome de diarrea acuosa, diarrea relacionada con SIDA, diarrea inducida por quimioterapia, pancreatitis aguda o crónica y tumores que secretan hormona gastrointestinal (por ejemplo tumores GEP, por ejemplo vipomas, glucagonomas, insulinomas, carcinoides y similares), neoplasias de linfocitos, por ejemplo linfomas o leucemias, carcinoma hepatocelular así como también sangrado gastrointestinal, por ejemplo sangrado esofágico por várices,

c) para la prevención o tratamiento de angiogénesis, trastornos inflamatorios como se indicó anteriormente que incluye enfermedad inflamatoria del ojo, edema macular, por ejemplo edema macular quístico, edema macular quístico idiopático, degeneración macular relacionada con la edad exudativa, trastornos relacionados con neovascularización coroidea y retinopatía proliferativa,

d) para prevenir o combatir enfermedades de los vasos del injerto, por ejemplo vasculopatías alo- o xenotransplantes, por ejemplo aterosclerosis de vaso de injerto, por ejemplo en un trasplante de órgano, por ejemplo trasplantes de corazón, pulmón, de corazón- pulmón combinado, hígado, riñón o de páncreas, o para prevenir o tratar estenosis de injerto de vena, reestenosis y/u oclusión vascular que sigue a la lesión vascular, por ejemplo provocada por procedimientos de cateterismo o procedimientos de raspado vascular tales como angioplastia transluminal percutánea, tratamiento con láser u otros procedimientos invasivos que interrumpen la integridad de la íntima vascular o endotelio,

e) para tratar tumores que expresan o acumulan receptores de tales como tumores de pituitaria, por ejemplo Enfermedad de Cushing, gastro-enteropancreáticos, carcinoides, del sistema nervioso central, de mama, prostáticos (que incluyen cáncer de próstata resistente al tratamiento hormonal avanzado), de ovario o tumores colónicos, cáncer de pulmón de célula microcítica, obstrucción del intestino maligna, paragangliomas, cáncer renal, cáncer de piel, neuroblastomas, feocromocitomas, carcinomas de tiroides medular, linfomas, linfomas de Hodgkins y de no

Hodgkins, tumores de hueso y metástasis de los mismos, así como también trastornos autoinmunes o inflamatorios, por ejemplo artritis reumatoide, enfermedad de Graves u otras enfermedades inflamatorias del ojo.

Preferiblemente, las composiciones de la invención son útiles en el tratamiento de acromegalia, carcinoides y/o Enfermedad de Cushing.

- 5 La actividad y las características de las composiciones líquidas de la invención se pueden indicar en pruebas clínicas o en animales estándar.

Por supuesto la dosificación apropiada de la composición de la invención variará, por ejemplo dependiendo de la afección que se va a tratar (por ejemplo el tipo de enfermedad de la naturaleza de resistencia), el fármaco utilizado, el efecto deseado y el modo de administración.

- 10 Para las composiciones de la invención que comprende la sal de somatostatina como se definió anteriormente se obtienen resultados satisfactorios en la administración, por ejemplo la administración parental, en dosificaciones en el orden de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg, preferiblemente desde aproximadamente 3 a aproximadamente 60 mg por inyección por mes o aproximadamente 0.01 a aproximadamente 4 mg preferiblemente 0.1 a 1 mg por kg de peso corporal del animal por mes, se administra una vez o en dosis divididas. Por lo tanto las dosificaciones mensuales adecuadas para pacientes son del orden de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 80 mg de dicha sal de análogo de somatostatina.

- La presente descripción para referencia proporciona una composición farmacéutica simple de sal de análogo de somatostatina de aspartato, por ejemplo mono- o diaspartato, lactato, succinato por ejemplo mono- o disuccinato, acetato, glutamato, por ejemplo mono o diglutamato, o citrato, como la realización de la invención especialmente una sal como se define en las realizaciones de la invención anteriores, en una sal: relación base que varía desde 0.1 hasta 2 y agua a un pH definido entre 3.0 a 7.0, preferiblemente entre aproximadamente 4.0 a 6.0, más preferiblemente entre aproximadamente 4.0 a 5.0. La relación base de sal que varía desde 0.1 hasta 2 proporciona la solubilidad de la sal de análogo de somatostatina en un pH dado y la precipitación y formación de depósitos después de contacto con los fluidos corporales y por lo tanto el cambio de pH del ambiente. Se puede estabilizar el pH por un regulador. El proceso para preparar la composición es al agregar agua a la sal de análogo de somatostatina. En un pH entre aproximadamente 4.0 a 6.0 la composición muestra buena solubilidad y por lo tanto precipitación, por ejemplo en una jeringa precargada o se evita el taponamiento de aguja. Se utilizan solventes orgánicos que no provocan efectos secundarios severos en el lugar de administración.

Sigue una descripción solo por vía de ejemplo de procesos y composiciones de la invención.

- 30 La Figura 1 muestra el perfil de liberación de una composición de acuerdo con la invención en conejos.

La Figura 2 muestra el perfil de liberación de dos composiciones adicionales de acuerdo con la invención en conejos.

**Ejemplo 1**

Materia prima	Peso G	Peso requerido	Peso real
Diaspartato de somatostatina	58.8235	0.8 g	0.8 g
Agua para inyección (WFI)	100	1.36 ml	1.36 ml

- 35 Una solución de 2 ml de la composición farmacéutica de la presente invención se elabora al mezclar 0.8 g de diaspartato de somatostatina con 1.36 ml de agua para inyección.

**Ejemplo 2**

- 40 El perfil de liberación en conejos del producto fármaco que tiene la composición dada en el ejemplo 1. La composición se ha inyectado parenteralmente y se han tomado muestras de sangre varias veces durante un periodo de 2 meses para medir el diaspartato de somatostatina. Los resultados se muestran en la Figura 1.



**Ejemplo 3**

Materia prima	Peso requerido	Peso real
Di-succinato de somatostatina	1.0 g	0.999 g
Agua para inyección (WFI)	1.6 ml	1.6 ml

La forma de di-succinato de la composición farmacéutica de la presente invención se elabora al mezclar 0.999 g de di-succinato de somatostatina con 1.6 ml agua para inyección.

5 **Ejemplo 4**

Materia prima	Peso requerido	Peso real
Di-glutamato de somatostatina	0.916 g	0.916 g
Agua para inyección (WFI)	1.44 ml	1.44 ml

La forma de di-glutamato de la composición farmacéutica de la presente invención se elabora al mezclar 0.916 g de di-glutamato de somatostatina con 1.44 ml agua para inyección.

**Ejemplo 5**

- 10 El perfil de liberación en conejos del producto fármaco que tiene la composición dada en el ejemplo 3 y 4. La composición se ha inyectado parenteralmente y se han tomado muestras de sangre varias veces durante un periodo de 2 meses para medir el disuccinato de somatostatina y el diglutamato de somatostatina. Los resultados se muestran en la Figura 2.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica líquida para administración parental que comprende una sal de lactato, acetato, diaspártato o diglutamato o disuccinato del análogo de somatostatina ciclo{{ 4-(NH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-NH-CO-O-)Pro} -Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe], en donde Phg significa -HN-CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CO- y Bzl significa bencilo, y
  - 5 agua, que tiene un pH de entre 3.0 y 7.0,
  - que forma un sistema de depósito de gel después de inyección en contacto con el fluido corporal.
2. La composición farmacéutica líquida de la reivindicación 1, en donde dicha sal es lactato.
3. La composición farmacéutica líquida de la reivindicación 1, en donde dicha sal es acetato.
- 10 4. La composición farmacéutica líquida de la reivindicación 1, en donde dicha sal es diaspártato.
5. La composición farmacéutica líquida de la reivindicación 1, en donde dicha sal es diglutamato.
6. La composición farmacéutica líquida de la reivindicación 1, en donde dicha sal es disuccinato.
7. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que tiene un pH de entre aproximadamente 4.0 y 6.0.
- 15 8. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que comprende un regulador farmacéuticamente aceptable en una cantidad para proporcionar un pH de entre aproximadamente 3 y 7.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 que tiene un pH de entre aproximadamente 4.0 y 5.0.
- 20 10. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con la reivindicación 8 o 9 en donde el regulador farmacéuticamente aceptable se selecciona de por lo menos uno de un regulador de acetato, un regulador de tartrato, un regulador de glicina y un regulador de lactato.
11. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 en donde el regulador farmacéuticamente aceptable es regulador de acetato.
- 25 12. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con la reivindicación 11 en donde el regulador de acetato se utiliza en una concentración de aproximadamente 10 mM a 25 mM.
13. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sal de análogo de somatostatina tiene una relación sal:base que varía desde 0.1 hasta 2.
14. Una jeringa precargada que comprende la composición farmacéutica líquida de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes e instrucciones para uso.
- 30 15. Un proceso para preparar la composición farmacéutica líquida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que comprende
  - i) disolver una sal de análogo de somatostatina de diaspártato, diglutamato, o disuccinato, lactato, acetato en agua,
  - ii) agregar opcionalmente una cantidad farmacéuticamente aceptable de un regulador, y opcionalmente
  - iii) cargar la solución en una jeringa.

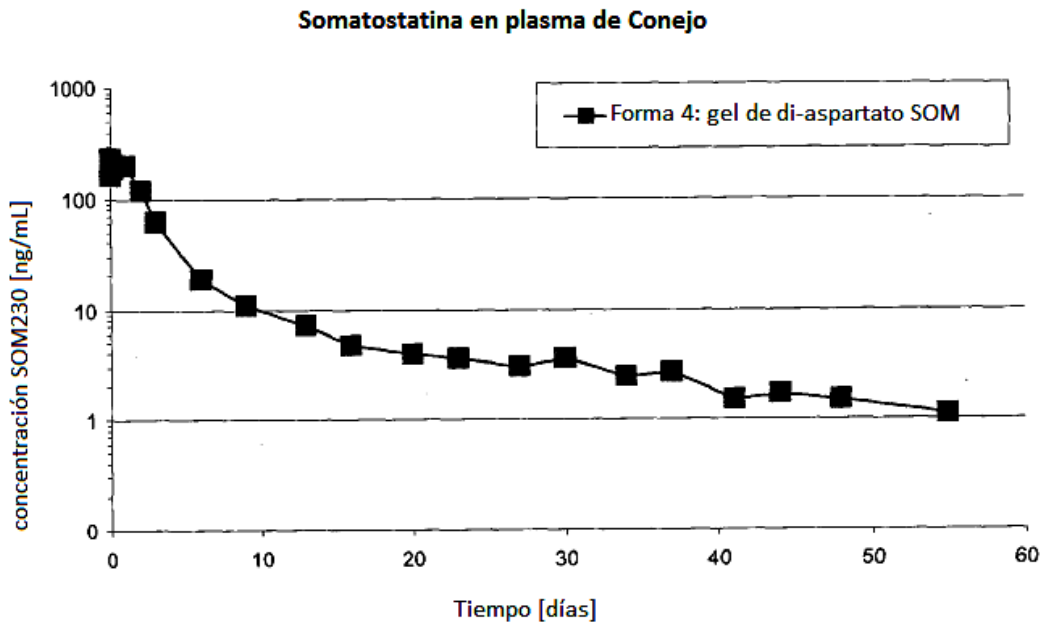


Fig. 1

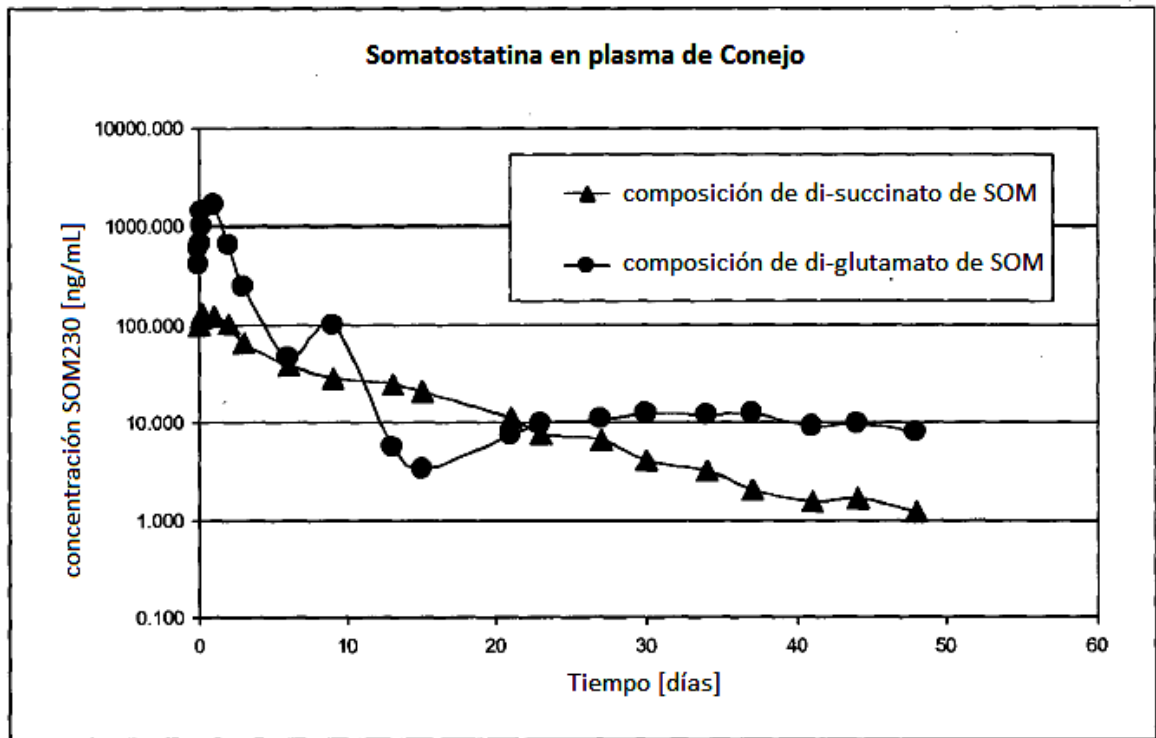


Fig. 2