

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 205**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.06.2008** **PCT/GB2008/002035**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2008** **WO08152401**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2008** **E 08762364 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016** **EP 2173325**

54 Título: **Formulaciones de liberación lenta que contienen somatostatina cíclica**

30 Prioridad:

15.06.2007 GB 0711656

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.03.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**JOHANSSON, MARKUS;
JOABSSON, FREDRIK;
NISTOR, CATALIN;
THURESSON, KRISTER y
TIBERG, FREDRIK**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 604 205 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 liberación lenta que contienen somatostatina cíclica

5 La presente invención se refiere a precursores de formulaciones (preformulaciones) para la generación *in situ* de composiciones para la liberación controlada de las sales de agentes activos peptídicos, concretamente de análogos de somatostatina. En particular, la invención se refiere a preformulaciones de componentes anfífilos y al menos una sal de un agente activo peptídico (por ejemplo, análogo de somatostatina) para la aplicación parenteral.

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

Algunos agentes bioactivos poseen una larga semivida biológica y/o una gran ventana funcional y, por consiguiente, pueden administrarse de vez en cuando manteniendo una concentración biológica funcional durante un periodo de tiempo sustancial (por ejemplo, 6 horas a varios días). En otros casos, la velocidad de depuración es alta y/o la ventana funcional es estrecha y, por consiguiente, para mantener una concentración biológica en esta ventana se requieren dosis regulares (o incluso continuas) de una cantidad pequeña. Esto puede ser particularmente difícil cuando sean deseables vías de administración no orales (por ejemplo, administración parenteral), ya que la autoadministración puede ser difícil y, por consiguiente, provocar molestias y/o cumplimiento deficiente. En estos casos, resultaría ventajoso que una única administración proporcionase el agente activo a un nivel terapéutico a lo largo del periodo completo durante el cual se necesita su actividad. Los agentes activos peptídicos son particularmente adecuados para la formulación como composiciones de liberación sostenida debido a que la actividad peptidasa presente de manera natural produce normalmente una semivida breve para estos activos.

30 Las somatostatinas (factores inhibidores de la liberación de la hormona del crecimiento, SSTs), son hormonas peptídicas naturales con una amplia distribución en animales, actúan como neurotransmisores en el sistema nervioso central, y poseen diversos efectos reguladores paracrinós/autocrinós en varios tejidos. Se conocen dos productos biológicamente activos en especies superiores, SST-14 y SST-28, un congénere de SST-14 extendido en el extremo N-terminal. SST-14 es una hormona peptídica cíclica de 14 residuos que posee la secuencia Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys, en la que los dos residuos de cisteína se conectan por un puente disulfuro para generar un giro β de tipo II en la secuencia de unión clave de Phe-Trp-Lys-Thr. La semivida biológica de SST-14 natural es muy corta (1-3 minutos) y, por lo tanto no es, en sí misma, un terapéutico viable en las formulaciones actuales, aunque se encuentra disponible un número creciente de análogos de somatostatina con actividades más elevadas y/o tiempos de depuración *in vivo* más extensos.

40 Los análogos de somatostatina, tales como octreótido, lanreótido, vapreótido, pasireótido (SOM 230) y péptidos relacionados, se utilizan o indican en el tratamiento de diversas patologías en las que se administran normalmente durante un largo periodo.

45 El octreótido, por ejemplo, es el octapéptido sintético con secuencia D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol (puente bisulfuro 2-7) y se administra normalmente como una sal de acetato. Este derivado de SST-14 retiene el giro β clave de Phe-(D)-Trp-Lys-Thr requerido para la actividad *in vivo* similar a SST pero, en contraste con la hormona natural, posee una semivida terminal de aproximadamente 1,7 horas. El octreótido se utiliza en el tratamiento de patologías que incluyen tumores carcinoides y acromegalia, y se administra normalmente durante un periodo de semanas sostenido, o más comúnmente durante numerosos meses o años. Los análogos de somatostatina son de particular interés para el tratamiento de numerosos tipos de cáncer diferentes puesto que se ha descubierto que una gran variedad de tumores expresan receptores de somatostatina (SSTRs). Existen cinco tipos conocidos de SSTRs (SSTR1-SSTR5), mostrando todos ellos la misma afinidad elevada para SST-14. Los análogos de somatostatina más investigados, incluyendo octreótido, muestran una elevada selectividad para SSTR2 y SSTR5; en consecuencia, el octreótido resulta de particular interés para el tratamiento de tumores que expresan estos tipos de receptores.

La formulación "simple" más común de octreótido es "Sandostatin" (RTM) de Novartis. Esta es una solución acuosa para inyección subcutánea (SC), y una dosis de 100 μ g alcanza una concentración máxima de 5,2 ng/ml a las 0,4 horas post-inyección. La duración de la acción puede ser de hasta 12 horas, aunque la dosificación SC se lleva a cabo en general cada 8 horas. Evidentemente, la inyección SC realizada 3 veces al día durante periodos de meses o años no es un régimen ideal de dosificación.

65 Con el fin de evitar la necesidad de múltiples inyecciones diarias de octreótido, se dispone una formulación adicional; "Sandostatin LAR" (RTM), de nuevo de Novartis. Esta es una formulación de octreótido en microesferas de ácido poli(láctico-co-glicólico) que, tras una resuspensión, puede administrarse mediante una inyección intramuscular (IM).

Todas las preparaciones de análogos de somatostatina disponibles comercialmente conocidas, en concreto aquellas con liberación retardada, se formulan con el activo peptídico en forma de sal de acetato.

Los tumores carcinoides son tumores intestinales provocados por células especializadas con funciones paracrin (células APUD). El tumor primario se desarrolla comúnmente en el apéndice, cuando es clínicamente benigno. Los tumores carcinoides intestinales, metastásicos, secundarios secretan una cantidad excesiva de sustancias vasoactivas, incluyendo serotonina, histamina, prostaglandinas y hormonas polipeptídicas. El resultado clínico es el síndrome carcinoide (un síndrome de rubor cutáneo episódico, cianosis, calambres abdominales, y diarrea en un paciente con cardiopatía valvular y, con menor frecuencia, asma y artropatía). Los tumores carcinoides pueden crecer en cualquier parte del aparato digestivo (y en los pulmones), con un desarrollo aproximadamente del 90 % en el apéndice. El resto ocurre en el íleon, estómago, colon o recto.

Actualmente, el tratamiento del síndrome carcinoide comienza con una inyección en bolo IV seguido de una infusión IV de Sandostatin. Cuando se ha establecido un efecto suficiente en los síntomas, se inicia el tratamiento con una formulación de liberación prolongada de octreótido formulada en microesferas de ácido poli(láctico-co-glicólico (APLG)). No obstante, durante las primeras dos semanas o más después de la inyección del depósito de liberación prolongada, se recomiendan inyecciones SC diarias con Sandostatin para compensar la liberación lenta de las esferas de APLG.

La acromegalia es un trastorno hormonal crónico e insidioso raro que ocurre cuando la glándula pituitaria produce en exceso una hormona del crecimiento (HC). Afecta más comúnmente a adultos de mediana edad y puede conducir a muerte prematura. La diabetes mellitus, la hipertensión y el riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular son las consecuencias sanitarias más graves de acromegalia. Además, los pacientes que padecen acromegalia tienen mayor riesgo de desarrollar pólipos en el colon, que pueden llegar a ser cancerosos. La prevalencia de acromegalia es de aproximadamente 60 casos por millón de habitantes, y la incidencia es de 3,3 nuevos casos por millón por año. El término acromegalia procede de los términos griegos "extremidades" (*acro*) y "grande" (*megaly*), puesto que uno de los síntomas más comunes de esta patología es el crecimiento anormal de manos y pies.

La acromegalia es causada por una sobreproducción prolongada de la hormona del crecimiento (HC) y una producción excesiva del factor de crecimiento de tipo insulínico I (FCI-I). En el 98 por ciento de los casos, la sobreproducción de HC es causada por un adenoma pituitario. La tasa de producción de HC y la agresividad del tumor varían según el paciente. En general, se aprecian tumores más agresivos en pacientes más jóvenes.

El tratamiento de la acromegalia se inicia mediante un periodo de inyecciones SC realizadas tres veces por día (dosis diaria óptima = 300 µg de octreótido). Tras observar la última dosis SC, y proporcionar un efecto adecuado, se inicia el tratamiento con una formulación de liberación prolongada de octreótido formulada en microesferas de ácido poli(láctico-co-glicólico) (APLG). Los ajustes de dosis se realizan una vez medidos los biomarcadores (HC y FCI-1), normalmente después de aproximadamente 3 meses.

La formulación de liberación lenta de octreótido existente se basa en un tipo de polímero de degradación *in vivo* bien establecido de la formulación de liberación prolongada. Este es normalmente un polímero biodegradable que contiene ácido poli-láctico (APL) y/o ácido poli(láctico-co-glicólico) (APLG), y puede encontrarse en forma de una solución en un disolvente orgánico, un prepolímero mezclado con un iniciador, partículas poliméricas encapsuladas o (como en el caso del octreótido), microesferas poliméricas.

El polímero o las partículas poliméricas atrapan el agente activo y se degradan de modo gradual liberando el agente por difusión lenta y/o cuando se absorbe la matriz. Ejemplos de estos sistemas incluyen los descritos en los documentos US 4938763, US 5480656 y US 6113943 y pueden producir la administración de agentes activos durante un periodo de hasta varios meses. Estos sistemas, sin embargo, poseen una serie de limitaciones, incluyendo la complejidad de la fabricación y la dificultad en la esterilización (especialmente la formulación de microesferas). La irritación local causada por el ácido láctico y/o glicólico que se libera en el sitio de inyección es también un inconveniente notable. Asimismo, existe a menudo un procedimiento bastante complejo para preparar la dosis de inyección del precursor en polvo.

Un inconveniente muy significativo del sistema de liberación prolongada de octreótido en APLG conocido es la complejidad de preparación para el administrador. El depósito de liberación prolongada se proporciona como un precursor en polvo de las microesferas que contienen octreótido, más un diluyente en el cual estas han de suspenderse de modo uniforme. La preparación exitosa del sistema de liberación prolongada para administración requiere un método de múltiples etapas que ha de seguirse con precisión para garantizar que el precursor en polvo esté completamente saturado y en una suspensión uniforme antes de la inyección. El sistema de liberación prolongada debe entonces administrarse inmediatamente por un método que implica una agitación continua de la jeringa para mantener una dispersión uniforme hasta el punto de inyección intramuscular profunda glútea.

Aunque la preparación simple es una característica muy ventajosa, a menudo ha de sopesarse frente a la necesidad de estabilidad en un almacenamiento a largo plazo. Las composiciones de liberación prolongada de octreótido previamente conocidas, tales como las basadas en APLG o incluso las composiciones de liberación prolongada de

lípidos previamente conocidas (por ejemplo, documento WO2006/075124) no son generalmente estables en un almacenamiento a largo plazo, especialmente a temperatura ambiente o superior. Evidentemente, sería una ventaja proporcionar composiciones que no evitasen únicamente la necesidad de una preparación compleja, sino que también se almacenasen en una forma lista para su utilización durante largos periodos, especialmente a temperatura ambiente.

Otra limitación de los sistemas de liberación prolongada de octreótido en APLG existentes es que la dosificación no puede adaptarse con facilidad para que se ajuste a pacientes concretos. Recientemente, se ha propuesto que la dosificación de análogos de somatostatina debe administrarse en relación con el peso corporal del sujeto, puesto que las concentraciones plasmáticas han mostrado una marcada variabilidad según el peso del sujeto. Sin embargo, un sistema de liberación prolongada que comprende un polvo seco prepesado que se suspende de modo inestable en un vehículo de inyección no permite este control, a menos que se proporcione un intervalo considerable de dosis premedidas. La suspensión no puede administrarse parcialmente debido a que las partículas no están suspendidas uniformemente. Por consiguiente, sería una ventaja considerable poseer un precursor de liberación prolongada homogéneo que permita decidir la administración de una dosis en base al sujeto específico en el momento de la administración.

Desde el punto de vista de la administración del fármaco, las composiciones de liberación prolongada poliméricas poseen en general la desventaja de aceptar solo cargas de fármaco relativamente bajas y de poseer un perfil de liberación de "estallido/retraso". La naturaleza de la matriz polimérica, en especial cuando se aplica como una solución o prepolímero, provoca un estallido inicial de liberación del fármaco cuando la composición se administra por vez primera. 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 estallido/retraso puede provocar que la concentración *in vivo* del agente activo estalle por encima de la ventana funcional inmediatamente después de la administración, y que después se reduzca 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 liberación de estallido/retraso es indeseable y podría ser peligroso. Asimismo, puede limitar la concentración de equilibrio que puede proporcionarse debido al peligro de efectos adversos en el punto "máximo".

En el caso del octreótido, la ventana funcional oscila entre aproximadamente 0,8 a 20+ ng/ml, pero incluso, como se ha indicado previamente, el uso de microesferas de APLG provoca un retraso de varias semanas durante las cuales han de proporcionarse las inyecciones "intermitentes". Evidentemente, sería una ventaja proporcionar un sistema de liberación prolongada que alcanzara un nivel de "meseta" más rápido. La liberación del octreótido en conejos a partir de un producto en microesferas de APLG se estudió, por ejemplo, por Comets *et al.* (*J. Controlled Release* 59 (1999) 197-05), y esto indicaba que la liberación de la "tercera fase" mayor al 85 % del agente activo comenzó más de 15 días después de la administración.

La baja capacidad de carga de los productos de liberación prolongada poliméricos, así como la naturaleza de las micropartículas provoca problemas adicionales en la administración. En particular, ha de inyectarse un volumen relativamente alto de aproximadamente 5 ml para transportar la suspensión de micropartículas, y la suspensión puede bloquear fácilmente las agujas de la jeringa (de ahí la necesidad de atenerse a protocolos de administración estrictos), requiriendo así que se utilice una aguja relativamente ancha (por ejemplo, calibre 19). Ambos factores, así como la necesidad de una inyección IM profunda, provocan una molestia considerable al paciente durante la administración. Sería una ventaja considerable si se pudiera proporcionar un sistema de liberación prolongada que requiriese volúmenes inferiores de administración, administrable por una aguja de calibre más estrecho, y/o no requiriese tales inyecciones profundas.

La fabricación de microperlas de APLG es además considerablemente difícil con sistemas de liberación prolongada de análogos de somatostatina existentes. En particular, puesto que las perlas son partículas, no pueden esterilizarse por filtración y, además, dado que el copolímero de APLG se funde aproximadamente a 40 °C, tampoco pueden tratarse con calor para su esterilización. Como resultado, debe llevarse a cabo un proceso de fabricación complejo en condiciones de alta esterilidad.

Aunque las composiciones de liberación prolongada de lípidos conocidas de análogos de somatostatina superan muchos de los problemas asociados con las composiciones de liberación prolongada conocidas previamente, sigue siendo deseable proporcionar un control adicional sobre la dosificación y la velocidad de liberación. Como se ha indicado previamente, pueden requerirse octreótido y otros análogos de somatostatina a niveles de dosificación estables durante largos periodos y, por consiguiente, es ventajoso proporcionar composiciones que liberen agente activo a una velocidad aún más cuidadosamente controlada y durante un tiempo aún mayor.

El documento WO2006/075124 divulga una preformulación que comprende a) al menos un diacetilglicerol, b) al menos una fosfatidilcolina, c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno, d) al menos un análogo de somatostatina.

Los documentos WO2005/117830 y WO2006/075123 indican una preformulación que comprende a) al menos un lípido de diacilo neutro y/o un tocoferol, b) al menos un fosfolípido, c) al menos un disolvente orgánico que contiene preferentemente oxígeno, biocompatible, así como un agente bioactivo.

5 Los presentes inventores han establecido ahora que las composiciones de liberación lenta de activos peptídicos, especialmente análogos de somatostatina son sorprendentemente más eficaces si se selecciona cloruro para la sal del activo peptídico.

10 La presente invención proporciona en consecuencia una composición para la administración retardada de un agente activo peptídico según la reivindicación 1.

Existen numerosos sistemas de administración de liberación sostenida, y muchos de ellos son apropiados para su uso en la presente invención. Por ejemplo, son adecuadas composiciones de liberación lenta a base de polímeros basadas en polímeros degradables, tales como APLG, poli-lactato o poliglicolato, aunque las más adecuadas para su uso en la presente invención son composiciones de liberación prolongada a base de lípidos, tales como las descritas en los documentos WO2005/117830 y/o WO2006/075124, cuyas divulgaciones completas, junto con las divulgaciones de todos los documentos citados en el presente documento, se incorporan por la presente por referencia. La formulación de agentes activos en formulaciones de liberación prolongada poliméricas biodegradables está ahora bien establecida y se conoce adecuadamente en la materia, y las sales peptídicas de la presente invención pueden formularse en consecuencia con estos métodos conocidos.

Preferentemente, la composición de la presente invención es capaz de liberar octreótido en una concentración funcional durante al menos 1 mes. Es más, la composición es preferentemente estable a un almacenamiento a 25 grados centígrados o más durante al menos 4 semanas sin pérdida de más del 5 % o la actividad original del agente activo. Los agentes activos peptídicos preferentes son análogos de somatostatina como se describe en el presente documento.

En un aspecto preferente de la invención, la composición de la invención se forma mediante una inyección de una composición lipídica de baja viscosidad que posteriormente experimenta un cambio de fase por medio del cual se forma una composición de liberación lenta. En este aspecto, la invención proporciona una preformulación según la reivindicación 2, en la que la preformulación forma, o es capaz de formar, al menos una estructura de fase cristalina líquida con el contacto con un fluido acuoso y en la que dicho al menos un contraión cargado negativamente es un cloruro.

35 Generalmente, dicho 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, generalmente, cantidad alguna significativa de agua antes de la administración.

40 Preferentemente, la preformulación se encontrará en una forma adecuada para la administración (es decir, sin requerir etapas de preparación que alteren la composición, tal como dilución o suspensión). Además, es preferible que la preformulación (especialmente cuando se encuentra en forma adecuada para la administración) sea estable a un almacenamiento a temperatura ambiente durante al menos 1 mes, preferentemente al menos 6 meses sin pérdida de más del 10 %, preferentemente 5 % de la actividad del agente activo antes del almacenamiento.

45 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto mamífero humano o no humano en necesidad del mismo con un análogo de somatostatina, según la reivindicación 10.

50 Preferentemente, el uso para la fabricación de un medicamento se dirige al tratamiento de al menos una patología seleccionada entre acromegalia, cánceres (tales como carcinomas y melanomas, tumores que expresan al menos un receptor de somatostatina, tumores positivos para SSTR2, tumores positivos para SSTR-5, cánceres de próstata, tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (NE GEP) y en concreto tumores carcinoides, insulinomas, gastrinomas, tumores productores de péptido intestinal vasoactivo (PIV) y glucagonomas), hormona del crecimiento (HC) elevada, FCI-I elevado, sangrado variceal (especialmente esofágico), problemas gastrointestinales inducidos por quimioterapia (tales como diarrea), linforrea, retinopatía diabética, enfermedad ocular tiroidea, obesidad, pancreatitis, y patologías relacionadas.

En otro aspecto adicional, 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) una sal de al menos un análogo de somatostatina que comprende al menos un ion de péptido cargado positivamente y al menos un contraión cargado negativamente;

en la fabricación de un medicamento de preformulación de baja viscosidad para su uso en la formación *in vivo* de un depósito de liberación prolongada para el tratamiento de acromegalia, cáncer (tal como carcinomas y melanomas, tumores que expresan al menos un receptor de somatostatina, tumores positivos para SSTR2, tumores positivos para SSTR-5, cánceres de próstata, tumores NE GEP y en concreto tumores carcinoides, insulinomas, gastrinomas, tumores productores de PIV y glucagonomas), HC elevada, FCI-I elevado, sangrado variceal (especialmente esofágico), problemas gastrointestinales inducidos por quimioterapia (tales como diarrea), linforrea, retinopatía diabética, enfermedad ocular tiroidea, obesidad, pancreatitis, y/o patologías relacionadas en las que al menos un contraión cargado negativamente es un ion haluro, preferentemente un ion cloruro o bromuro.

Las preformulaciones de la presente invención son muy ventajosas ya que son estables en un almacenamiento prolongado en su forma "lista para la administración" final. Como resultado, pueden suministrarse con facilidad para su administración por profesionales sanitarios o por pacientes o sus cuidadores, que no necesitan ser profesionales sanitarios formados completamente y pueden no tener la experiencia o la habilidad para preparar preparaciones complejas. El hallazgo sorprendente de los inventores es que las composiciones en las que el activo peptídico se encuentra en forma de una sal con los contraiones especificados (como se describe en el presente documento) son significativamente más estables incluso que las composiciones relativamente estables descritas en el documento WO2006/075124 con contraiones acetato.

En un aspecto adicional, 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. Dicho dispositivo contendrá normalmente una única dosis lista para la administración y en general se envasará de modo estéril, de manera que la composición se almacena en el dispositivo hasta la administración. Los dispositivos adecuados incluyen cartuchos, ampollas y, en particular, jeringas y cuerpos de jeringas, con agujas integrales o con accesorios convencionales (por ejemplo, luer) adaptados para contener una aguja desechable adecuada.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona en consecuencia un dispositivo de administración desechable precargado con una dosis medida de una preformulación según la reivindicación 14.

Los dispositivos precargados de la invención también pueden incluirse adecuadamente en un kit de administración, cuyo kit forma asimismo un aspecto adicional de la invención. En un aspecto adicional, la invención proporciona, por consiguiente, un kit para la administración de al menos un análogo de somatostatina, dicho kit contiene una dosis medida de una formulación de la invención y, opcionalmente, un dispositivo de administración o un componente del mismo. Preferentemente, la dosis se contendrá en el dispositivo o componente, que será adecuado para administración IM o, preferentemente SC. Los kits pueden incluir componentes de administración adicionales, tales como agujas, hisopos, etc., y contendrán opcionalmente y de manera preferente instrucciones para la administración. Dichas instrucciones se refieren normalmente a la administración mediante una vía como se describe en el presente documento y/o al tratamiento de una enfermedad indicada previamente en el presente documento.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona en consecuencia, de modo adicional, un kit para la administración de al menos un análogo de somatostatina según la reivindicación 18.

Aunque la presente invención es aplicable a todos los tipos de composiciones de liberación lenta (por ejemplo, aquellas que requieren una dosificación con una frecuencia no mayor de 7 días), ciertas 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 está en la actualidad relativamente bien establecida. Dichas estructuras se forman cuando un compuesto anfífilo se expone a un disolvente puesto que el anfífilo posee grupos tanto polares como apolares que se agrupan para formar regiones polares y apolares. Estas regiones pueden solubilizar eficazmente tanto compuestos polares como apolares. Además, muchas de las estructuras formadas por anfífilos en disolventes polares y/o apolares poseen un área muy considerable de límite polar/apolar en las cuales otros compuestos anfífilos pueden adsorberse y estabilizarse. Los anfífilos también pueden formularse para proteger agentes activos, al menos en cierta medida, de entornos biológicos agresivos, incluyendo enzimas, y por lo tanto proporcionan un control ventajoso de la estabilidad y la liberación 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. Dichas 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 significativo de largo alcance, 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. En función de su curvatura de las 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 cristalinas líquidas no laminares y L3 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 lípido/disolvente.

Cuando forman composiciones de liberación prolongada cristalinas líquidas después de la administración, es importante que las preformulaciones de la invención no sean cristalinas líquidas antes de la administración porque la masa de la fase cristalina líquida es generalmente muy viscosa. Por consiguiente, estas preformulaciones son formulaciones de baja viscosidad no cristalinas líquidas que sufren un cambio de fase tras la administración para formar una masa cristalina líquida. Ejemplos particularmente preferentes de mezclas de baja viscosidad son soluciones moleculares y/o fases isotrópicas, tales como fases L2 y/o L3. Como se ha descrito previamente, L3 es una fase no laminar de láminas interconectadas que poseen cierta estructura de fase pero carecen del orden de largo alcance de una fase cristalina líquida. A diferencia de las fases cristalinas líquidas, que son generalmente muy viscosas, las fases L3 poseen menor viscosidad. Obviamente, también son adecuadas las mezclas de fase L3 y la solución molecular y/o las partículas de fase L3 suspendidas en una masa de solución molecular de uno o más componentes. La fase L2 es la llamada fase "micelar inversa" o microemulsión. Las mezclas de baja viscosidad más preferentes son soluciones moleculares, fases L3 y mezclas de las mismas. Las fases L2 son menos preferentes, excepto en el caso de fases L₂ hinchadas como se describe a continuación.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "mezcla de baja viscosidad" se utiliza para indicar una mezcla que puede administrarse con facilidad a un sujeto y, en particular, administrarse con facilidad por medio de una disposición convencional de jeringa y aguja. Esto puede indicarse, por ejemplo, por la capacidad de dispensarse desde una jeringa desechable de 1 ml a través de una aguja de pequeño calibre. Preferentemente, las mezclas de baja viscosidad pueden dispensarse a través de una aguja de 19 CAE, preferentemente menor que el calibre 19, más preferentemente 23 CAE (o más preferentemente, incluso calibre 27) mediante presión manual. En una realización particularmente preferente, la mezcla de baja viscosidad ha de 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, 0,1 a 5.000 mPas, preferentemente 1 a 1.000 mPas a 20 °C.

Se ha observado que mediante la adición de pequeñas cantidades de disolvente de baja viscosidad, como se indica en el presente documento, puede proporcionarse un cambio muy significativo en la viscosidad. Como se indica en la Figura 1, por ejemplo, la adición de solo 5 % de disolvente a una mezcla lipídica puede reducir la viscosidad en 100 veces, y la adición de 10 % puede reducir la viscosidad hasta en 10.000 veces. Con el fin de conseguir este efecto sinérgico no lineal para disminuir la viscosidad es importante que se emplee un disolvente con una viscosidad apropiadamente baja y una polaridad adecuada. Dichos disolventes incluyen los descritos en el presente documento *infra*.

La presente invención proporciona una preformulación que comprende los componentes a, b, c y al menos una sal peptídica, tal como una sal de un análogo de somatostatina como se indica en el presente documento. Las cantidades de estos componentes caerán normalmente en el intervalo de 40-70 % de a), 30-60 % de b) y 0,1-20 % de c), estando la sal peptídica presente del 0,1 % al 10 %. En el presente documento, todo el % es en peso, a menos que se indique lo contrario. Las formulaciones pueden consistir esencialmente solo de estos componentes, y un aspecto consiste completamente en tales componentes. Los intervalos preferentes para el componente a) son 43-60 %, particularmente 45-55, y los intervalos preferentes del componente b) son 35-55 %, particularmente 40 a 50 %. El intervalo preferente para el componente c) es 0,1 a 10 %. Estos y todos los aspectos preferentes de la invención pueden utilizarse individualmente o en cualquier combinación, a menos que se indique específicamente lo contrario.

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

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 cambiarán significativamente con el nivel de disolvente. Por consiguiente, la cantidad de disolvente será al menos suficiente para proporcionar una mezcla de baja viscosidad pero también se determinará para proporcionar la velocidad de liberación deseada. Esto puede determinarse por métodos habituales a la vista de los siguientes ejemplos. Normalmente, un nivel de 0,1 a 20 % de disolvente proporcionará una liberación y unas propiedades de viscosidad adecuadas. Este será preferentemente de 0,1 a 10 %, más preferentemente 2 a 8 %, y una cantidad de aproximadamente 5 % es muy eficaz.

El hallazgo notable de los presentes inventores 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 "estallido/retraso" sorprendentemente bajo (de hecho, puede que no se produzca periodo alguno de retraso), y alcanzan un nivel de liberación de meseta a los pocos días (por ejemplo, 5 días, preferentemente 3 días, más preferentemente 1 día) de la inyección, si se requiere una liberación de "estallido"/inicial de agente activo controlada en los primeros 1-2 días, esto puede proporcionarse entonces aumentando la proporción de disolvente a la región superior del intervalo dado previamente. En cambio, en la región media-baja del intervalo, se proporciona una formulación que da un depósito de liberación prolongada prácticamente sin estallido y una disminución rápida hasta el nivel de liberación de meseta.

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

La liberación inicial baja ("perfil de estallido mínimo") del agente activo se define de manera tal que el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo durante las primeras 24 horas es inferior al 15 % del área bajo la curva para la curva completa (medida o extrapolada desde el momento 0 hasta el infinito, o desde el momento 0 hasta el último intervalo de tiempo de muestreo), más preferentemente inferior al 10 %, y más preferentemente inferior al 7 %. Además, el descenso en los niveles de concentración plasmática de meseta después del pico inicial debe ser rápido, de modo que la meseta se alcance en 48 horas, más preferentemente en 24 horas, y más preferentemente en 12 horas. Por el contrario, una liberación inicial elevada ("perfil de estallido") es tal que se libera más del 15 % del agente activo en 24 horas y más preferentemente más del 20 % se libera durante las primeras 24 horas. El descenso en la meseta no se producirá hasta después de 36 horas, más preferentemente después de 48 horas, y más preferentemente después de 72 horas. Resulta preferente que cada uno de estos perfiles se combine con un establecimiento rápido de la concentración plasmática del agente activo a nivel de "meseta". Por ejemplo, la concentración plasmática después de 10 días no debe ser mayor al 50 % o menor que la concentración media a lo largo de los días 5 a 20. Preferentemente, esta no será mayor del 30 % y más preferentemente no será mayor del 20 %.

Como se ha indicado previamente, la cantidad del componente c) en las preformulaciones de la invención será al menos suficiente para proporcionar una mezcla de baja viscosidad (por ejemplo, una solución molecular, véase previamente) de los componentes a, b y c, y podrá determinarse con facilidad para cualquier combinación particular de componentes por 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 nuclear y criomicroscopía electrónica de transmisión (crio-MET) para observar las soluciones, las fases L2 o L3, o las fases cristalinas líquidas. La viscosidad puede medirse directamente por medios convencionales. Como se ha descrito previamente, una viscosidad práctica apropiada es la que puede inyectarse de forma eficaz y, en particular, esterilizarse por filtración. Esto se evaluará con facilidad como se indica en el presente documento.

El componente "a", como se indica en el presente documento, es al menos un diacilglicerol (DAG) y, por consiguiente, tiene dos grupos "de cola" no polares. Los dos grupos no polares pueden tener el mismo número o un número diferente de átomos de carbono y cada uno puede ser independientemente saturado o insaturado. Ejemplos de grupos no polares incluyen grupos alquilo y alquenilo C₆-C₃₂, que están normalmente presentes como ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga. Estos se describen a menudo por referencia al número de átomos de carbono y al número de insaturaciones en la cadena carbonada. Por consiguiente, CX:Z indica una cadena hidrocarbonada con X átomos de carbono y Z insaturaciones. Los ejemplos incluyen, particularmente, grupos caproílo (C6:0), capriloílo (C8:0), caprilo (C10:0), lauroílo (C12:0), miristoílo (C14:0), palmitoílo (C16:0), fitanoílo (C16:0), palmitoleoílo (C16:1), estearoílo (C18:0), oleoílo (C18:1), elaidoílo (C18:1), linoleoílo (C18:2), linolenoílo (C18:3), araquidonoílo (C20:4), behenoílo (C22:0) y lignoceroílo (C24:9). En consecuencia, las cadenas no polares típicas se basan en los ácidos grasos de ésteres lipídicos naturales, incluyendo ácidos caproico, caprílico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, fitánico, palmitólico, esteárico, oleico, eláídico, linoleico, linolénico, araquidónico, behénico o lignocérico, o los correspondientes alcoholes. Las cadenas no polares preferentes son los ácidos palmítico, esteárico, oleico y linoleico, particularmente ácido oleico.

Pueden utilizarse mezclas de cualquier número de lípidos de diacilo como componente a. Preferentemente, este componente incluirá al menos una porción de dioleato de glicerol (DOG). Un ejemplo muy preferente es DAG que comprende al menos 50 %, preferentemente al menos 80 %, e incluso comprende sustancialmente 100 % de DOG.

Dado que DOG y otros diacilglicerolos son productos derivados de fuentes naturales, existe en general cierta proporción de lípidos "contaminantes" que tienen otras longitudes de cadena, etc. En un aspecto, DOG como se utiliza en el presente documento, se utiliza así para indicar cualquier DOG de calidad comercial con impurezas concomitantes (es decir, DOG de pureza comercial). Estas impurezas pueden separarse y eliminarse por purificación, pero puesto que la calidad es constante esto es raramente necesario. Sin embargo, en caso necesario, "DOG" puede ser DOG de modo fundamental químicamente puro, tal como DOG al menos 80 % puro, preferentemente al menos 85 % puro, y más preferentemente al menos 90 % puro.

El componente "b" en la presente invención es al menos una fosfatidilcolina (FC). 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 reside principalmente en el grupo polar. En consecuencia, las porciones no polares pueden derivarse adecuadamente de los ácidos grasos o los correspondientes alcoholes considerados anteriormente para el componente a. Al igual que el componente a), la FC contendrá dos grupos no polares.

La porción de fosfatidilcolina, aún más adecuada que cualquier porción de diacilglicerol, puede derivarse de una fuente natural. Fuentes adecuadas de fosfolípidos incluyen huevo, corazón, cerebro, hígado (por ejemplo, bovino) y fuentes vegetales, incluyendo soja. Dichas fuentes pueden proporcionar uno o más constituyentes del componente b, que puede comprender cualquier mezcla de fosfolípidos. Se puede utilizar cualquier FC o mezcla de FCs de estas u otras fuentes, pero las mezclas que comprenden FC de soja son muy adecuadas. El componente de FC contiene preferentemente al menos 50 % de FC de soja, más preferentemente al menos 75 % de FC de soja, y más preferentemente FC de soja fundamentalmente pura.

Dado que las preformulaciones de la invención se han de administrar a un sujeto para la liberación controlada de un agente activo de análogo de somatostatina, es importante que los componentes sean biocompatibles. A este respecto, las preformulaciones de la presente invención son muy ventajosas, puesto que tanto FC como DAGs son bien tolerados y se descomponen *in vivo* en componentes que se encuentran presentes naturalmente en el cuerpo de un mamífero.

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

El componente "c" de las preformulaciones de la invención es un disolvente orgánico que contiene oxígeno. Dado que la preformulación sirve para generar una composición de liberación prolongada tras la administración (por ejemplo, *in vivo*), al ponerse en contacto con un fluido acuoso, es 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 al fluido acuoso. Por consiguiente, resultan preferentes disolventes con una solubilidad al menos moderada en agua.

En una versión preferente, el disolvente es tal que una adición relativamente pequeña a la composición que comprende a y b, es decir, preferentemente inferior a 10 %, produce una gran reducción en la viscosidad de un orden de magnitud o más. Como se describe en el presente documento, la adición de 10 % de disolvente puede producir una reducción de dos, tres o incluso cuatro órdenes de magnitud en la viscosidad sobre la composición exenta de disolvente, incluso si dicha composición es una solución o fase L₂ que no contiene disolvente, o un disolvente no adecuado, tal como agua o glicerol.

Los disolventes típicos adecuados para su uso como componente c incluyen al menos un disolvente seleccionado entre alcoholes, cetonas, ésteres (incluyendo lactonas), éteres, amidas y sulfóxidos. Los alcoholes son particularmente adecuados y forman la clase preferente de disolventes. Ejemplos de alcoholes adecuados incluyen etanol, isopropanol y glicerol formal. El etanol es el más preferente. Los monooles se prefieren a los dioles y polioles. Cuando se utilizan dioles o polioles, estos se encuentran preferentemente en combinación con al menos una cantidad igual de monooles u otro disolvente preferente. Ejemplos de cetonas incluyen acetona y carbonato de propileno. Los éteres adecuados incluyen éter dietílico, glicofurol, éter monoetilico de dietilenglicol, dimetilisobarbida, y polietilenglicoles. Los ésteres adecuados incluyen acetato de etilo, benzoato de bencilo, acetato de isopropilo, y sulfuro de dimetilo es un disolvente de sulfuro adecuado. Amidas y sulfóxidos adecuados incluyen n-metil-pirrolidona (NMP), 2-pirrolidona, dimetilacetamida (DMA) y dimetilsulfóxido (DMSO), respectivamente.

Una combinación muy preferente es FC de soja, DOG y etanol. Esto es, en especial, compatible con el cloruro o bromuro de un análogo de somatostatina, tal como cloruro de octreótido. Las composiciones de aproximadamente 40-60 % de FC, 40-60 % de DOG, 3-10 % de etanol y 1 a 8 % de cloruro de octreótido son ejemplos preferentes.

Es preferible que poca o ninguna cantidad del componente c contenga hidrocarburos sustituidos con halógeno, ya que estos tienden a tener biocompatibilidad inferior. Cuando sea necesaria una porción de disolvente halogenado, tal como diclorometano o cloroformo, esta proporción generalmente se minimizará.

El componente c, como se utiliza en el presente documento, puede ser un único disolvente o una mezcla de disolventes adecuados pero, generalmente, 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 viscosidad inferior del disolvente y el efecto de las interacciones moleculares entre el disolvente y la composición lipídica. Una observación de los presentes inventores es que los disolventes que contienen oxígeno de baja viscosidad descritos en el presente documento tienen interacciones moleculares muy ventajosas e inesperadas con las partes lipídicas de la composición, proporcionando de este modo 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" (único disolvente o mezcla) normalmente no debe ser mayor a 18 mPas a 20 °C. Esto preferentemente es no más de 15 mPas, más preferentemente no más de 10 mPas, y más preferentemente 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 concreto, mediante la elección apropiada de los componentes a-c (especialmente, c), pueden disolverse o suspenderse niveles mayores de agente activo en las preformulaciones. Esto permite una reducción en el volumen

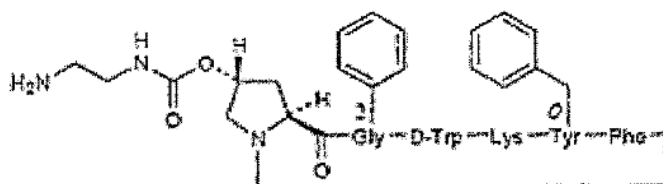
administrado y, en consecuencia, menos molestias a los sujetos.

Las preformulaciones de la presente invención normalmente no contienen cantidades significativas de agua. Puesto que es esencialmente imposible eliminar cualquier traza de agua de una composición lipídica, esto debe entenderse como una indicación de que solo existe esta traza mínima de agua, ya que no puede eliminarse con facilidad. Dicha cantidad será generalmente inferior a 1 % en peso, preferentemente inferior a 0,5 % en peso de la preformulación. En un aspecto preferente, las preformulaciones de la invención no contienen glicerol, etilenglicol o propilenglicol y contienen no más de una traza de agua, como se acaba de describir.

Algunas de las preformulaciones de la presente invención contienen sales de uno o más análogos de somatostatina (que son ejemplos preferentes de los activos peptídicos, que, a su vez, se destinan en cualquier referencia a "agentes activos" en el presente documento). Dado que SST-14 es una hormona peptídica, los análogos de somatostatina típicos serán péptidos, especialmente de 14 aminoácidos o menos. Preferentemente, tales péptidos estarán estructuralmente constreñidos por ser cíclicos y/o tener al menos una reticulación intramolecular. Los reticulados de amida, éster o en particular disulfuro son muy adecuados. Los péptidos preferentemente constreñidos exhibirán un giro β de tipo 2. Este giro está presente en la región clave de la somatostatina. Los péptidos pueden contener solo aminoácidos seleccionados entre los 20 α -aminoácidos indicados en el código genético, o más preferentemente pueden contener sus isómeros y otros aminoácidos naturales y no naturales, (generalmente, α , β o γ , L- o D-aminoácidos) y sus análogos y derivados. La expresión "análogo de somatostatina", como se utiliza en el presente documento, puede abarcar también opcionalmente SST-14 y/o SST-28, ya que estos son activos pépticos viables cuando se formulan como sales en las formulaciones de liberación lenta con un rendimiento muy alto descritas en el presente documento.

Los derivados de aminoácidos y los aminoácidos no utilizados normalmente para la síntesis de proteínas son especialmente útiles en los extremos terminales de los péptidos, en los que el grupo amino o carboxilato terminal puede sustituirse por o con cualquier otro grupo funcional, tal como hidroxí, alcoxi, éster, amida, tio, amino, alquilamino, di- o tri-alquilamino, alquilo (que se refiere en el presente documento a alquilo C_1 - C_{12} , preferentemente alquilo C_1 - C_6 , por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, iso-, sec- o t-butilo, etc.), arilo (por ejemplo, fenilo, bencilo, naftilo, etc.) u otros grupos funcionales, preferentemente con al menos un heteroátomo y preferentemente con no más de 10 átomos en total, más preferentemente no más de 6.

Los análogos de somatostatina particularmente preferentes son péptidos constreñidos de 6 a 10 α -aminoácidos, cuyos ejemplos concretos incluyen octreótido, lanreótido (de la secuencia NH_2 -(D)Naph-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys-Thr- $CONH_2$ y su derivado cíclico de la secuencia NH_2 -(D)Naph-Cys-Tyr-(D)Phe-Lys-Val-Cys-Thr- $CONH_2$ teniendo ambos un reticulado disulfuro intramolecular Cys-Cys), SOM 230 (véase la estructura a continuación) y vapreótido. El más preferente es octreótido.



Estructura de SOM230

El análogo de somatostatina se formulará generalmente del 0,1 a 10 % en peso de la formulación total. Los valores típicos serán del 1 a 9 %, preferentemente 2 a 9 %, y más preferentemente 2,5 a 8 %. Un contenido en análogos de somatostatina de aproximadamente 6 % es más preferente.

Las dosis de análogo de somatostatina adecuadas para la inclusión en la formulación y, por consiguiente, el volumen de formulación utilizado dependerá de la velocidad de liberación (controlada, por ejemplo, por el tipo y la cantidad utilizada de disolvente) y la duración de la liberación, así como del nivel terapéutico deseado, la actividad y la velocidad de depuración del activo particular seleccionado. Normalmente, una cantidad de 1 a 500 mg por dosis sería adecuada para proporcionar un nivel terapéutico de entre 7 y 90 días. Esto será preferentemente de 5 a 300 mg. Para el octreótido, el nivel se encontrará normalmente aproximadamente a 10 a 180 mg (por ejemplo, para una duración de 30 a 90 días). Preferentemente, la cantidad de octreótido será de aproximadamente 0,2 a 3 mg por día entre inyecciones. Por consecuencia, un depósito de liberación prolongada administrado cada 30 días tendrá 6 a 90 mg, o un depósito de liberación prolongada de 90 días tiene 18 a 270 mg de octreótido.

Una de las ventajas sorprendentes de las sales peptídicas específicas indicadas en el presente documento es que permiten una liberación extremadamente gradual del agente activo y, en consecuencia, una composición de liberación prolongada que contiene una gran cantidad de activos a liberar durante un largo periodo. Por consiguiente, las duraciones de liberación de, por ejemplo, hasta 180 días están al alcance de las composiciones de la invención y pueden ser necesarias dosis de hasta 1 g de agente activo para tales depósitos de larga acción.

Para facilitar la referencia, se utilizan y se refieren en el presente documento expresiones tales como "péptido", "análogo de somatostatina", "octreótido" y otros péptidos. En la presente invención, esta referencia es para la sal de haluro (por ejemplo, cloruro o bromuro o mezcla de los mismos) cuando el contexto lo permite en lugar del péptido libre, o para el catión peptídico, cuando se indica uno o más contraiones aniónicos.

Las preformulaciones de la presente invención se formulan para administrarse por vía parenteral. Esta administración generalmente no será un método intravascular, sino que preferentemente será subcutánea, intracavitaria o intramuscular. Normalmente, la administración se realizará mediante una inyección, cuyo término se utiliza en el presente documento 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.

La administración parenteral preferente dependerá de la formulación de liberación lenta particular utilizada en la invención. Para los sistemas de liberación prolongada lipídicos preferentes, por ejemplo, resulta preferente administrar la preformulación mediante una inyección IM o SC, más preferentemente mediante una inyección SC profunda. Esta tiene la ventaja de ser menos profunda y menos dolorosa para el sujeto que la inyección IM (profunda) utilizada para la administración de depósitos de liberación prolongada de octreótido de tipo polímero, y técnicamente es más adecuada en el presente caso, ya que combina la facilidad de inyección con el bajo riesgo de efectos secundarios en la piel. Evidentemente, para composiciones de liberación prolongada de tipo polímero, se prefiere la inyección IM.

Las preformulaciones de la presente invención proporcionan composiciones de liberación prolongada cristalinas líquidas no laminares tras la exposición a fluidos acuosos, especialmente *in vivo*. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "no laminar" se utiliza para indicar una fase cristalina líquida normal o inversa (tal como una fase cúbica o hexagonal) o la fase L₃ o cualquier combinación de las mismas. La expresión cristalina líquida indica todas las fases cristalinas líquidas cúbicas, hexagonales y/o todas sus mezclas. Hexagonal, como se utiliza en el presente documento, indica hexagonal "normal" o "inversa" (preferentemente inversa) y "cúbica" indica cualquier fase cristalina líquida cúbica, a menos que se especifique lo contrario.

Para muchas combinaciones de lípidos, solo existen ciertas fases no laminares, o existen en cualquier estado estable. Una característica sorprendente de la presente invención es que las composiciones descritas en el presente documento exhiben con frecuencia fases no laminares que no están presentes en muchas otras combinaciones de componentes. En una realización particularmente ventajosa, la presente invención se refiere por lo tanto a composiciones que tienen una combinación de componentes para la que la región de la fase I₂ y/o L₂ existe cuando se diluye con un disolvente acuoso. La presencia o ausencia de tales regiones puede ensayarse con facilidad para cualquier combinación particular por medio de la simple dilución de la composición con un disolvente acuoso, y el estudio de las estructuras de fase resultantes por los métodos descritos en el presente documento.

En una realización muy ventajosa, las composiciones de la invención pueden formar una fase I₂, o una fase mezclada que incluye una fase I₂ tras el contacto con agua. La fase I₂ es una fase cristalina líquida cúbica inversa que tiene regiones acuosas discontinuas. Esta fase es particularmente ventajosa en la liberación controlada de agentes activos, y especialmente, en combinación con agentes activos polares, tales como activos solubles en agua debido a que los dominios polares discontinuos previenen la rápida difusión de los activos. Los precursores de liberación prolongada en la L₂ son muy eficaces en combinación con la formación del depósito de liberación prolongada de fase I₂. Esto se debe a que la fase L₂ es una fase denominada "micelar inversa" que tiene una región hidrófoba continua que rodea a núcleos polares discretos. Por consiguiente, L₂ tiene ventajas similares a los activos hidrófilos.

En etapas transitorias después del contacto con el fluido corporal, la composición puede comprender múltiples fases, ya que la formación de una fase superficial inicial retrasará el paso del disolvente al núcleo del depósito de liberación prolongada, especialmente con administraciones de un tamaño sustancial de depósitos de liberación prolongada internos. Sin desear quedar ligado a la teoría, se cree que esta formación transitoria de una fase superficial, especialmente una fase superficial cristalina líquida, sirve para reducir drásticamente el perfil de "estallido/retraso" de las composiciones presentes restringiendo inmediatamente la velocidad de intercambio entre la composición y sus entornos. Las fases transitorias pueden incluir (generalmente, en orden desde el exterior hacia el centro del depósito de liberación prolongada): H_{II} o L_α, I₂, L₂ y líquida (solución). Es muy preferente que la composición de la invención sea capaz de formar al menos dos y más preferentemente al menos tres de estas fases simultáneamente en etapas transitorias después del contacto con agua a temperaturas fisiológicas. En particular, se prefiere que una de las fases formadas, al menos transitoriamente, sea la fase I₂.

Es importante apreciar que las preformulaciones de la presente invención poseen baja viscosidad. Como resultado, estas preformulaciones no deben estar en ninguna masa de fase cristalina líquida, puesto que todas las fases cristalinas líquidas poseen una viscosidad significativamente superior a la que podría administrarse mediante una jeringa o un dispensador de pulverización. Las preformulaciones de la presente invención se encontrarán, en consecuencia, en estado cristalino no líquido, tal como una solución, una fase L₂ o L₃, particularmente una solución o L₂. La fase L₂, como se utiliza en el presente documento, es preferentemente una fase L₂ "hinchada" que contiene más del 10 % en peso del disolvente (componente c) con un efecto reductor de la viscosidad. Esto contrasta con una fase L₂ "concentrada" o "no hinchada" que no contiene disolvente, o una cantidad menor de disolvente, o que

contiene un disolvente (o mezcla) que no proporciona la disminución en la viscosidad asociada con los disolventes de baja viscosidad que contienen oxígeno especificados en el presente documento.

Tras la administración, las preformulaciones de la presente invención experimentan una transición de estructura de fase desde una mezcla de baja viscosidad a una composición de liberación prolongada de alta viscosidad (generalmente, adherente al tejido). Generalmente, esta será una transición desde una mezcla molecular, de fase L₂ y/o L₃ hinchada a una o más fases cristalinas líquidas (de alta viscosidad), tales como fases cristalinas líquidas hexagonales o cúbicas normales o inversas o mezclas de las mismas. Como se ha indicado previamente, también pueden producirse transiciones de fase adicionales después de la administración. Obviamente, la transición de fase completa no es necesaria para el funcionamiento de la invención pero al menos una capa superficial de la mezcla administrada formará una estructura cristalina líquida. Generalmente, esta transición será rápida para al menos la región superficial de la formulación administrada (esa parte está en contacto directo con el aire, las superficies corporales y/o los fluidos corporales). Esto se llevará a cabo más preferentemente en unos pocos segundos o minutos (por ejemplo, hasta 30 minutos, preferentemente hasta 10 minutos, más preferentemente en 5 minutos o menos). El resto de la composición puede cambiar de fase a una fase cristalina líquida más lentamente por difusión y/o conforme se dispersa la región superficial.

En una realización preferente, la presente invención proporciona, por consiguiente, una preformulación como la descrita en el presente documento, de la cual al menos una porción forma una fase cristalina líquida hexagonal tras el contacto con un fluido acuoso. La fase hexagonal así formada puede dispersarse y/o degradarse gradualmente, liberando el agente activo, o puede convertirse posteriormente en una fase cristalina líquida cúbica, que, a su vez, se dispersa 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, especialmente la fase L₂ y L₂. Por consiguiente, cuando la fase hexagonal se forma antes que la fase cúbica, esto dará lugar a una liberación inicial del agente activo para llevar la concentración a un nivel eficaz con rapidez, seguido por la liberación gradual de una "dosis de mantenimiento" a medida que se degrada la fase cúbica. De esta manera, se puede controlar el perfil de liberación.

Sin desear quedar ligado a la teoría, se cree que, tras la exposición (por ejemplo, a fluidos corporales), las preformulaciones de la invención pierden parte o la totalidad del disolvente orgánico incluido en las mismas (por ejemplo, por difusión) y toman el fluido acuoso del entorno corporal (por ejemplo, el entorno *in vivo*), de manera que al menos una parte de la formulación genera una estructura no laminar, particularmente de fase cristalina líquida. En la mayoría de los casos, estas estructuras no laminares son muy viscosas y no se disuelven o dispersan con facilidad en el entorno *in vivo*. El resultado es un "depósito de liberación prolongada" monolítico que se genera *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 limitantes, es muy eficaz para solubilizar y estabilizar agentes activos, tales como péptidos, y para protegerlos de los mecanismos de degradación. A medida que la composición de liberación prolongada formada a partir de la preformulación se degrada gradualmente durante un periodo de días, semanas o meses, el agente activo se libera gradualmente y/o se difunde desde la composición. Dado que el entorno en de la composición de liberación prolongada está relativamente protegido, las preformulaciones de la invención son muy adecuadas para agentes activos con una semivida biológica relativamente baja (véase previamente).

Los sistemas de liberación prolongada formados por las formulaciones de la presente invención son muy eficaces en la protección del agente activo frente a la degradación y, en consecuencia, permiten un periodo de liberación extendido. Se han llevado a cabo ensayos comparativos entre el producto de liberación lenta de APLG conocido y las formulaciones de la presente invención que contienen DOG, FC de soja, etanol y octreótido. Estos indican que las formulaciones de la presente invención sufren menor degradación en condiciones simuladas *in vivo* que las composiciones conocidas de octreótido con microesferas de APLG. Las formulaciones de la invención pueden proporcionar así depósitos de liberación prolongada *in vivo* de análogos de somatostatina que requieren una única administración una vez cada 20 a 90 días, preferentemente 30 a 60 días, más preferentemente 35 a 48 días. Evidentemente, un periodo de liberación estable más largo es deseable para la comodidad y el cumplimiento por parte del paciente, también exige menos tiempo de los profesionales sanitarios.

Una ventaja considerable de los precursores de liberación prolongada basados en lípidos preferentes en la presente invención es que son fases homogéneas estables. Es decir, pueden almacenarse durante periodos considerables (preferentemente al menos 6 meses) sin separación de las fases. Además de proporcionar almacenamiento ventajoso, esto permite que la dosis del análogo de somatostatina se seleccione por referencia a la especie, edad, sexo, peso y/o estado físico del sujeto individual, mediante la inyección de un volumen seleccionado. Es más, los presentes inventores han hallado sorprendentemente que la dosis de agente activo es proporcional al volumen de la composición inyectada, en intervalos de al menos 10 veces en inyección de volumen de muestra (véanse ejemplos y figuras a continuación). Esto es muy inesperado porque un aumento en 10 veces en el peso del depósito de liberación prolongada no proporcionará un aumento correspondiente en el área superficial (el área de un objeto aumenta la potencia en dos tercios del aumento en volumen) y se espera que la liberación sea menor a una potencia en 10 veces. Sin embargo, incluso en situaciones en las que la dosificación no es directamente proporcional al volumen de inyección, la naturaleza homogénea de los precursores de depósito de liberación prolongada permite la administración parcial de una dosis premedida y esta administración puede hacerse por referencia a una tabla de

dosificación, una gráfica, un cálculo por software etc., que puede tener en cuenta cualquiera o todas las variables del sujeto relevantes.

5 En la realización del depósito de liberación prolongada de lípidos, la presente invención proporciona, por consiguiente, métodos que comprenden la selección de una cantidad de dosificación específica para un individuo, en particular por el peso del sujeto. Los medios para esta selección de dosis son mediante la administración de un volumen.

10 Un hallazgo inesperado de los presentes inventores es que las preformulaciones dan como resultado una composición de liberación prolongada que tiene un efecto de "estallido" muy pequeño en el perfil de liberación del agente activo. Esto es inesperado porque podría esperarse que la mezcla de baja viscosidad (especialmente si es una solución) de la precomposición pierda rápidamente el agente activo tras la exposición a agua. De hecho, las preformulaciones de la invención han mostrado un "estallido" inicial considerablemente inferior a las composiciones de liberación prolongada de base polimérica previamente conocidas que suelen tener un "lavado" inicial del agente activo unido a la superficie. Esto se ilustra en los ejemplos a continuación y en las figuras adjuntas a la presente. En una realización, la invención proporciona, por consiguiente, preformulaciones inyectables y las composiciones de liberación prolongada resultantes, en las que la concentración plasmática mayor de activo después de la administración no es mayor a 10 veces la concentración media entre 24 horas y 5 días de administración. Esta relación preferentemente no es mayor a 8 veces, y más preferentemente no es mayor a 5 veces la concentración media.

20 Las composiciones de la invención (especialmente las que utilizan los sistemas de liberación prolongada de lípidos preferentes) también permiten la generación de composiciones de liberación prolongada con un efecto de "retraso" muy pequeño después de la administración. En una realización adicional, la invención proporciona, en consecuencia, preformulaciones inyectables y composiciones de liberación prolongada resultantes, en las que la concentración plasmática de activo a los 7 días después de una única administración no es inferior a la concentración plasmática de activo a los 21 días después de la administración. Similarmente, la concentración de activo debe ser mayor en todos los momentos en los primeros 21 días que la concentración en cualquier momento a partir de 30 días después de la administración posterior. Este perfil de liberación que disminuye gradualmente no se ha demostrado previamente para una formulación de análogo de somatostatina.

25 Las composiciones de la presente invención en las que el agente activo peptídico se encuentra en forma de una sal de haluro (por ejemplo, cloruro o bromuro) muestran perfiles de liberación sorprendentemente ventajosos en comparación con formulaciones idénticas que utilizan las sales más comunes, tales como acetato. La velocidad de liberación puede ser hasta aproximadamente 4 veces más lenta para la sal de cloruro que para el acetato (por ejemplo, para octreótido) y, por consiguiente, una composición de liberación prolongada puede proporcionar potencialmente hasta cuatro veces la duración efectiva. Esto resulta obviamente un beneficio considerable y es muy inesperado cuando se considera que solo el contraión cambia y el ion de péptido funcional real permanece idéntico. Se piensa que nunca se ha considerado proporcionar previamente las ventajas potenciales de tales sales en composiciones de liberación lenta.

30 Sin desear quedar ligado a la teoría, se cree que la permeabilidad de los contraiones en la matriz de la composición de liberación lenta puede ser responsable de esta diferencia. Esto sugiere que el ion cloruro, por ejemplo, penetra en las composiciones de liberación prolongada más lentamente que el ion acetato.

35 Resultan preferentes las siguientes características, tanto individualmente como en combinación, en los diversos aspectos de la invención:

40 El vehículo de administración de liberación sostenida es un polímero biodegradable (tal como polilactato, poliglicolato o APLG) o una formulación de liberación lenta basada en lípidos que incluye los descritos en el presente documento.

45 El agente activo peptídico es al menos una sal de análogo de somatostatina seleccionada entre los haluros de los indicados en el presente documento, preferentemente octreótido, lanreótido, SOM230, o vapreótido; el componente a comprende, consiste esencialmente o consiste preferentemente en DOG; el componente b comprende, consiste esencialmente o consiste preferentemente en FC de soja; el componente c comprende, consiste esencialmente o consiste preferentemente en un alcohol de 1, 2, 3 o 4 carbonos, preferentemente isopropanol o más preferentemente etanol; la preformulación posee una baja viscosidad como se indica en el presente documento.

50 La preformulación forma una fase cristalina líquida como se indica en el presente documento tras la administración *in vivo*.

55 La preformulación genera un depósito de liberación prolongada después de la administración *in vivo*, cuyo depósito de liberación prolongada libera al menos un análogo de somatostatina a un nivel terapéutico durante un periodo de al menos 30 días, preferentemente al menos 40 días, más preferentemente al menos 60 días.

En combinación con las características y las características preferentes indicadas en el presente documento, el(los) método(s) de tratamiento de la presente invención pueden tener una o más de las siguientes características preferentes independientemente o en combinación:

- 5 el método comprende la administración de al menos una formulación con una o más características preferentes como se ha indicado previamente;
- 10 el método comprende la administración de al menos una formulación como se indica en el presente documento mediante una inyección IM, SC o preferentemente SC profunda;
- 15 el método comprende la administración por medio de un dispositivo de administración precargado como se indica en el presente documento;
- 20 el método comprende la administración a través de una aguja no mayor que el calibre 19, preferentemente menor que el calibre 19, más preferentemente de calibre 23;
- 25 el método comprende una administración única cada 20 a 180 días, preferentemente 30 a 60 días, más preferentemente 35 a 48 días.
- 30 En combinación con las características y las características preferentes indicadas en el presente documento, el(los) uso(s) de las preformulaciones indicadas en el presente documento para la fabricación de medicamentos pueden tener una o más de las siguientes características preferentes independientemente o en combinación:
- 35 el uso comprende el uso de al menos una formulación con una o más características preferentes como se ha indicado previamente;
- 40 el uso comprende la fabricación de un medicamento para la administración de al menos una formulación como se indica en el presente documento mediante una inyección IM, SC o preferentemente SC profunda;
- 45 el uso comprende la fabricación de un medicamento para la administración por medio de un dispositivo de administración precargado como se indica en el presente documento;
- 50 el uso comprende la fabricación de un medicamento para la administración a través de una aguja no mayor que el calibre 19, preferentemente menor que el calibre 19, más preferentemente de calibre 23 o menor;
- 55 el uso comprende la fabricación de un medicamento para la administración una vez cada 20 a 180 días, preferentemente 30 a 60 días, más preferentemente 35 a 48 días.
- 60 En combinación con las características y las características preferentes indicadas en el presente documento, los dispositivos precargados de la invención pueden tener una o más de las siguientes características preferentes independientemente o en combinación:
- 65 contienen una formulación preferente como se indica en el presente documento;
- 70 comprenden una aguja menor que el calibre 19, preferentemente no mayor que el calibre 23;
- 75 contienen una dosis única de 1 a 1.000 mg de sal de análogo de somatostatina, preferentemente 5 a 300 mg;
- 80 contienen cloruro de octreótido, aproximadamente 10 a 180 mg;
- 85 contienen cloruro de octreótido aproximadamente 0,2 y 3 mg por día entre las administraciones programadas;
- 90 contienen un volumen total para la administración de no más de 5 ml, preferentemente no más de 3 ml, más preferentemente no más de 2 ml.
- 95 En combinación con las características y las características preferentes indicadas en el presente documento, los kits de la invención pueden tener una o más de las siguientes características preferentes independientemente o en combinación:
- 100 contienen una formulación preferente como se indica en el presente documento;
- 105 contienen un dispositivo precargado como se indica en el presente documento;
- 110 contienen una aguja no mayor que el calibre 19, preferentemente no mayor que el calibre 23;
- 115 contienen una dosis única de 1 a 1.000 mg de sal de análogo de somatostatina, preferentemente 5 a 300 mg;

contienen cloruro de octreótido, aproximadamente 10 a 180 mg;

contienen cloruro de octreótido aproximadamente 0,2 y 3 mg por día entre las administraciones programadas;

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

contienen instrucciones para la administración por medio de una vía y/o a una frecuencia como se indica en el presente documento;

10 contienen instrucciones para la administración para su uso en un método de tratamiento como se describe en el presente documento.

15 La invención se ilustrará adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes y a las figuras adjuntas, en las que:

La Figura 1 demuestra la disminución no lineal de la viscosidad de la preformulación tras la adición de N-metilpirrolidinona (NMP) y EtOH;

20 La Figura 2 muestra la liberación *in vitro* de octreótido (base de octreótido (OCT (0)) a partir de una formulación que contiene acetato de octreótido ((Ac) OCT) y de una formulación que contiene cloruro de octreótido ((Cl) OCT).

25 La Figura 3 muestra el contenido en octreótido (expresado como el % del contenido nominal) como una función del tiempo y condición de almacenamiento para las formulaciones de acetato y cloruro.

La Figura 4 muestra los productos de descomposición detectados por HPLC y expresados como los % del área a 215 nm para formulaciones que contienen acetato de octreótido y cloruro de octreótido.

30 Ejemplos:

Ejemplo 1

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

Se prepararon formulaciones inyectables que contenían diferentes proporciones de fosfatidilcolina ("FC" - Epikuron 200) y dioleato de glicerol (DOG) y con EtOH como disolvente para ilustrar que se puede acceder a diversas fases cristalinas líquidas después de equilibrar la formulación de precursor de liberación prolongada con un exceso de agua.

Se pesaron cantidades adecuadas de FC y EtOH en viales de vidrio y la mezcla se colocó en un agitador hasta que la FC se disolvió completamente para formar una solución líquida transparente. Se añadió entonces DOG para formar una solución homogénea inyectable.

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

TABLA 1

Formulación	FC (% en peso)	DOG (% 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	H _{II}
D	63,0	27,0	10,0	H _{II} /L _α

L₂ = fase micelar inversa

I₂ = fase cristalina líquida cúbica inversa

H_{II} = fase cristalina líquida hexagonal inversa

L_α = fase laminar

50

Ejemplo 2

Viscosidad en FC/DOG (5:5) o FC/DOG (4:6) en la adición de disolvente (EtOH, PG y NMP)

- 5 Se fabricó una mezcla de FC/DOG/EtOH con aproximadamente EtOH al 25 % de acuerdo con el método del Ejemplo 1. Se eliminó todo o casi todo el EtOH de la mezcla con un evaporador rotatorio (vacío, 40 °C durante 1 h seguido de 50 °C durante 2 h) y la mezcla resultante se pesó en un vial de vidrio, después de lo cual se añadió 1, 3, 5, 10 o 20 % de un disolvente (EtOH, propilenglicol (PG) o n-metilpirrolidona (NMP)). Se dejó que las muestras se equilibraran durante varios días antes de que se midiera la viscosidad con un reómetro CarriMed CSL 100 equipado con ajuste automático de separación.

10 Este ejemplo ilustra claramente la necesidad de un disolvente con ciertos precursores de liberación prolongada para obtener una formulación inyectable (véase la Figura 1). La viscosidad de las mezclas de FC/DOG exentas de disolvente aumenta con la relación creciente de FC. Los sistemas con baja relación FC/DOG (más DOG) son inyectables con una concentración menor de disolvente.

Ejemplo 3: Preparación de la composición de liberación controlada que contiene el octreótido peptídico.

- 20 Se disolvió acetato de octreótido (24 mg o 60 mg) en 0,1 g de EtOH. 0,36 g de FC y se disolvieron 0,54 g de DOG posteriormente en esta solución y se obtuvo un precursor de formulación de liberación prolongada. Inyectar el precursor de la formulación en un exceso de fase acuosa (jeringa de C 23, 0,6 mm x 30 mm) produjo una fase cristalina líquida monolítica (estructura I₂). Es decir, el octreótido (2,4 % o 6,0 %) no cambió la formación monolítica ni el comportamiento de fase después de la exposición a un entorno acuoso.

- 25 Las formulaciones del precursor de liberación prolongada de octreótido en este ejemplo se ensayaron para la estabilidad frente a la cristalización durante el almacenamiento. Cada formulación era estable a 4-8 °C durante al menos dos semanas.

Ejemplo 4: Preparación de una sal de cloruro de octreótido.

- 30 Se preparó cloruro de octreótido ((Cl) OCT) a partir de acetato de octreótido ((Ac) OCT) mediante la aplicación de una solución acuosa de (Ac) OCT a través de una columna de intercambio iónico, preenvasada con la resina de intercambio aniónico Dowex 1x2 (Fluka) y preequilibrada con agua para inyección (API). Las fracciones adecuadas de (Cl) OCT en API se identificaron midiendo la conductividad de las fracciones recogidas. Estas fracciones se agruparon y la muestra se liofilizó por liofilización durante la noche dando el (Cl) OCT como un polvo blanco.

Ejemplo 5: Composiciones de acetato de octreótido y cloruro de octreótido

- 40 Se prepararon formulaciones cristalinas líquidas de (Ac) OCT y (Cl) OCT de la siguiente manera: se mezclaron fosfatidilcolina de soja (FCS - Lipoid S100 de Lipoid, Alemania), dioleato de glicerol (DOG - de Danisco, Dinamarca), etanol (EtOH al 99,5 %) y (Ac) OCT (PolyPeptide Labs, CA, EE. UU.) o (Cl) OCT (como se preparó en el Ejemplo 4) en EtOH en exceso hasta que se obtuvo una mezcla líquida homogénea. A partir de entonces, se ajustó el contenido en EtOH al 5 % en peso por evaporación rotatoria del exceso de disolvente. Las composiciones de muestra se presentan en la Tabla siguiente:

45

Composiciones de formulación en % en peso

N.º de formulación	(Ac) OCT	(Cl) OCT	FCS	DOG	EtOH
186	3	-	46	46	5
183	-	3	46	46	5

- 50 La liberación *in vitro* se determinó colocando en primer lugar una muestra de la formulación respectiva (0,1-0,4 g) en un pocillo de una placa de 96 pocillos profundos. Después de dejar que la formulación líquida de octreótido se asentara en el fondo del pocillo durante unos pocos minutos, se añadió solución salina tamponada con fosfato (STF) en diferentes cantidades (0,2-1 ml) para conseguir las condiciones requeridas con respecto a la relación en peso de formulación a medio acuoso (de la formulación en exceso a STF en exceso). La placa de 96 pocillos se colocó después en una mesa de agitación mantenida a 37 °C y con una baja velocidad de rotación (150 rpm). Después de 24 horas, se retiraron las muestras de STF de los respectivos pocillos y se analizó por HPLC el contenido en octreótido (en términos de base de octreótido = OCT (0)) en el medio acuoso de liberación. Se analizaron al menos dos réplicas (pocillos) para cada relación de formulación a STF y para cada formulación.

- 60 Los resultados se muestran en la Figura 2 como el % de octreótido (base de octreótido = OCT (0)) liberado de la formulación respectiva en función de la relación en peso de la formulación a STF. Es evidente a partir de la Figura 2 que en todas las condiciones investigadas en términos de relaciones en peso de formulación a STF, la liberación de octreótido de la formulación que contiene (Ac) OCT es notablemente mayor que las formulaciones de (Cl) OCT

correspondientes. Este hecho es muy sorprendente considerando que solo el contraíón peptídico (acetato frente a cloruro) difiere entre las formulaciones. Los efectos observados son esencialmente independientes de la relación STF a formulación y son de particular interés para un producto de depósito de liberación de acción larga de octreótido (por ejemplo, duración de 1 mes o mayor) cuando una liberación lenta del agente activo peptídico es un requisito previo.

Ejemplo 6: Estabilidad del octreótido en la formulación de liberación prolongada LC - comparación entre acetato de octreótido ((Ac) OCT) y cloruro de octreótido ((Cl) de OCT).

Detalles experimentales

Se prepararon formulaciones LC de (Ac) OCT y (Cl) OCT como se ha descrito previamente en el Ejemplo 5. Se preparó (Cl) OCT a partir de (Ac) OCT por cromatografía en columna de intercambio iónico - (véase el Ejemplo 4). Las composiciones de las formulaciones se presentan en la Tabla siguiente. Las formulaciones se almacenaron en viales de vidrio con tapones de caucho recubiertos con Teflon® en una cámara climática (Termak) a 40 °C/75 % de humedad relativa. El contenido en octreótido (expresado como el % del contenido nominal), DI y sustancias relacionadas se determinaron por HPLC con detección UV a 215 nm.

Composiciones de formulación nominal en % en peso

N.º de formulación	(Ac) OCT [OCT (0)]	(Cl) OCT [OCT (0)]	FCS	DOG	EtOH
174	4,8 [4,1]		45,0	45,0	5,1
192		5,5 [4,9]	44,7	44,7	5,1

Resultados

El contenido en octreótido, expresado como el % de la concentración nominal (véase la Tabla 2), como una función del tiempo y condición de almacenamiento se muestra en la Figura 3. El efecto de cambiar el contraíón de acetato a cloruro es inesperadamente alto. Mientras que se produce un pequeño cambio en la formulación de (Cl) OCT (n.º 192) después de 4 semanas a 40 °C, tiene lugar una marcada degradación de octreótido en la formulación de (Ac) de OCT (n.º 174). Esto se aprecia con más claridad en la Figura 4, en la que se muestra la cantidad de productos de descomposición (expresada como el % del área máxima total con detección UV a 215 nm) como una función del tiempo y condición de almacenamiento. En conclusión, el efecto potenciador de la estabilidad del contraíón cloruro es sorprendentemente alto, lo cual es extremadamente beneficioso desde una perspectiva de estabilidad de almacenamiento de un producto de formulación de liberación prolongada de octreótido.

Ejemplo 7: Otros ejemplos de viscosidad en mezclas de FC/DOG en la adición de codisolvente

Se prepararon mezclas de FC/DOG y codisolvente de acuerdo con los métodos del Ejemplo 1 y Ejemplo 2 en las proporciones indicadas en la siguiente tabla.

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

Muestra	FC/DOG (p/p)	EtOH/% en peso	Glicerol/% en peso	H ₂ O/% en peso	Viscosidad/mPas
1	50/50	3	-	-	1.900
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	-	-	1.350
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

Muestra	FC/DOG (p/p)	EtOH/% en peso	Glicerol/% en peso	H ₂ O/% en peso	Viscosidad/mPas
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	-	$8 \cdot 10^6$
20	40/60	-	-	3	$2,5 \cdot 10^8$
21	40/60	-	-	5	$4 \cdot 10^7$

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

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición para la administración retardada de un agente activo peptídico cíclico que comprende:

- 5 i) una sal de dicho agente activo peptídico que comprende al menos un ion de péptido análogo de somatostatina cíclico cargado positivamente y al menos un contraión cargado negativamente
ii) un vehículo de administración de liberación sostenida que comprende:

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

un fluido acuoso;

15 en la que la composición comprende al menos una estructura de fase cristalina líquida; en la que dicho al menos un contraión cargado negativamente es un ion cloruro.

2. Una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

- 20 a) al menos un diacilglicerol;
b) al menos una fosfatidilcolina;
c) al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno;
d) una sal de al menos un análogo de somatostatina que comprende al menos un ion de péptido análogo de somatostatina cíclico cargado positivamente y al menos un contraión cargado negativamente;

25 en la que dicha mezcla de baja viscosidad posee una viscosidad de 1-1.000 mPas a 20 °C;
y en la que la preformulación forma, o es capaz de formar, al menos una estructura de fase cristalina líquida con el contacto con un fluido acuoso y en la que dicho al menos un contraión cargado negativamente es un ion cloruro.

30 3. Una composición según la reivindicación 1 o una preformulación según la reivindicación 2, en la que dicho análogo de somatostatina es un péptido cíclico de 14 aminoácidos o menos que contiene al menos una reticulación intramolecular.

35 4. Una preformulación según la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en la que el componente a) comprende dioleato de glicerol, el componente b) comprende FC de soja, y el componente c) comprende etanol.

5. Una preformulación según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en la que dicha preformulación comprende al menos una sal de cloruro de al menos un análogo de somatostatina seleccionado entre octreótido, lanreótido, pasireótido y vapreótido.

40 6. Una preformulación según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5 que comprende en peso:

40-70 % de componente a), 30-60 % de componente b), 0,1-20 % de componente c) y 0,1-10 % de sal de péptido.

45 7. Una preformulación según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 que comprende 40 a 60 % de DOG, 40 a 60 % de FC, 3 a 10 % de etanol y 1 a 8 % de cloruro de octreótido.

50 8. Una preformulación según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en la que dicha sal de dicho agente activo peptídico es cloruro de octreótido y está presente en una cantidad de 10 a 180 mg por dosis.

9. Una preformulación según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en la que dicha sal de dicho agente activo peptídico es cloruro de octreótido en una cantidad de 0,2 a 3 mg por día entre administraciones programadas.

55 10. Uso de una preformulación según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de al menos una patología seleccionada entre acromegalia, cánceres, carcinomas, melanomas, tumores que expresan al menos un receptor de somatostatina, tumores positivos para el receptor 2 de somatostatina, tumores positivos para el receptor 5 de somatostatina, cánceres de próstata, tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, tumores carcinoides, insulinomas, gastrinomas, tumores productores de péptido intestinal vasoactivo y glucagonomas, hormona del crecimiento elevada, factor de crecimiento de tipo insulínico I elevado, sangrado variceal (especialmente esofágico), problemas gastrointestinales inducidos por quimioterapia (tales como diarrea), linforrea, retinopatía diabética, enfermedad ocular tiroidea, obesidad, pancreatitis, y patologías relacionadas.

65 11. El uso según la reivindicación 10 que comprende la administración mediante una inyección IM, SC o SC profunda.

12. El uso según la reivindicación 10 o la reivindicación 11 que comprende una única administración cada 20 a 180 días.

13. Una composición según la reivindicación 1 o una preformulación según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9 para su uso en el tratamiento de al menos una patología seleccionada entre acromegalia, cánceres, carcinomas, melanomas, tumores que expresan al menos un receptor de somatostatina, tumores positivos para el receptor 2 de somatostatina, tumores positivos para el receptor 5 de somatostatina, cánceres de próstata, tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, tumores carcinoides, insulinosomas, gastrinomas, tumores productores de péptido intestinal vasoactivo y glucagonomas, hormona del crecimiento elevada, factor del crecimiento de tipo insulínico I elevado, sangrado variceal (especialmente esofágico), problemas gastrointestinales inducidos por quimioterapia (tales como diarrea), linforrea, retinopatía diabética, enfermedad ocular tiroidea, obesidad, pancreatitis, y patologías relacionadas.

14. 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) una sal de al menos un análogo de somatostatina que comprende al menos un ion de péptido análogo de somatostatina cíclico cargado positivamente y al menos un contraión cargado negativamente;

en el que dicha mezcla de baja viscosidad posee una viscosidad de 1-1.000 mPas a 20 °C; y en el que dicho al menos un contraión cargado negativamente es un ion cloruro.

15. Un dispositivo de administración desechable según la reivindicación 14 que contiene una dosis única de 1 a 1.000 mg de sal de cloruro de análogo de somatostatina.

16. Un dispositivo de administración desechable según la reivindicación 14 o la reivindicación 15 que contiene 10-180 mg de cloruro de octreótido.

17. Un dispositivo de administración desechable según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16 que contiene cloruro de octreótido en una cantidad de 0,2 a 3 mg por día entre administraciones programadas.

18. Un kit para la administración de al menos un análogo de somatostatina, conteniendo dicho kit 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) una sal de al menos un análogo de somatostatina que comprende al menos un ion de péptido análogo de somatostatina cíclico cargado positivamente y al menos un contraión cargado negativamente;

en el que dicha mezcla de baja viscosidad posee una viscosidad de 1-1.000 mPas a 20 °C; y en el que dicho al menos un contraión cargado negativamente es un ion cloruro.

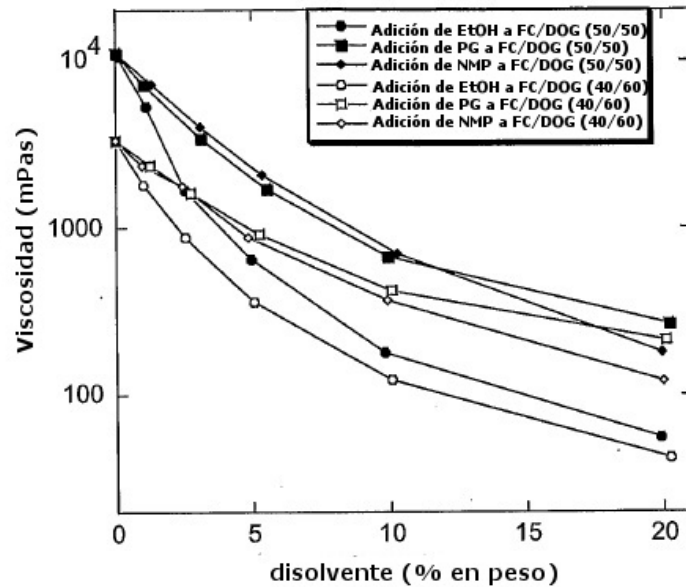


Figura 1. Disminución en la viscosidad a 25 °C del precursor de liberación prolongada en la adición de disolventes.
FC/DOG (5/5) es un precursor en una fase H_{II} hexagonal inversa y FC/DOG (4/6) es un precursor en una fase I_2 cúbica inversa.

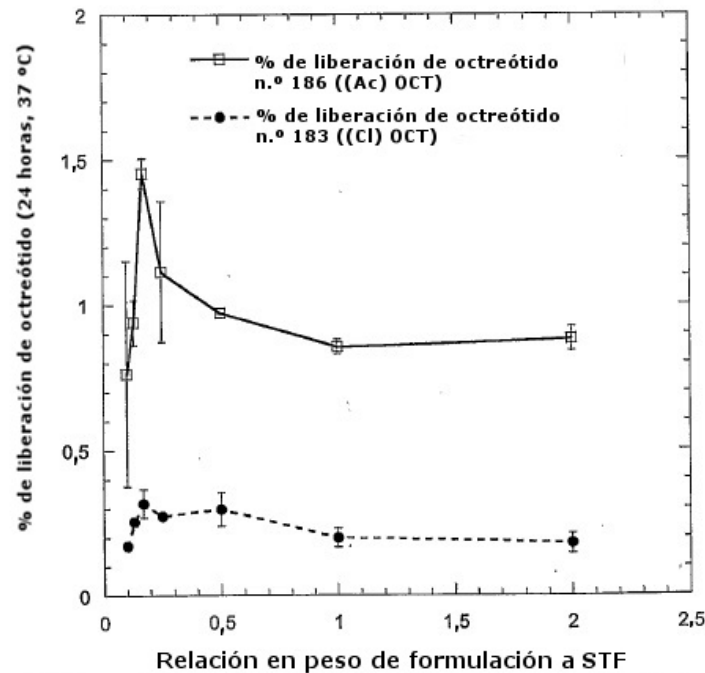


Figura 2. Liberación in vitro de octreótido (base de octreótido (OCT(0)) de la formulación n.º 186 que contiene acetato de octreótido ((Ac) OCT) y de la formulación n.º 183 que contiene cloruro de octreótido ((Cl) OCT). La liberación se midió tras 24 h a 37 °C en diferentes relaciones en peso de formulación a STF. Las barras de error representan la desviación estándar ($n \geq 2$).

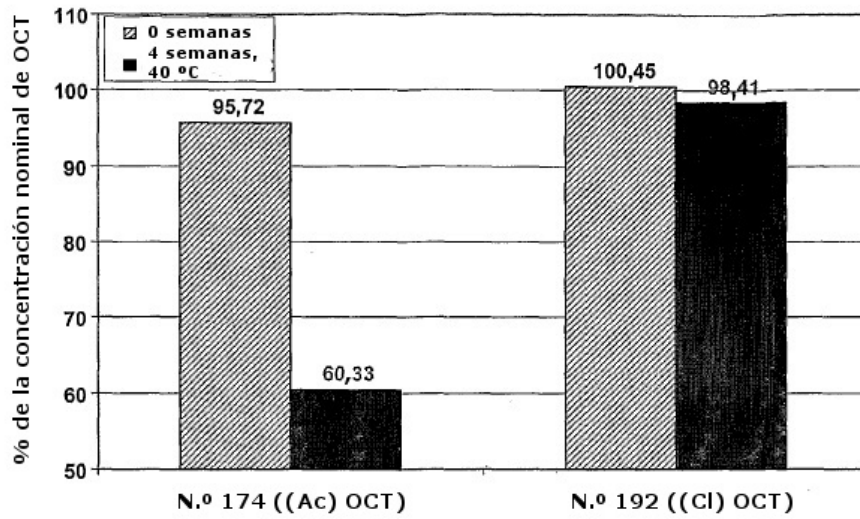


Figura 3. Contenido en octreótido (expresado como % del contenido nominal) como una función del tiempo y temperatura de almacenamiento. Note el efecto dramático del potenciamiento de la estabilidad al cambiar el contraión de acetato (formulación n.º 174) a cloruro (formulación n.º 192).

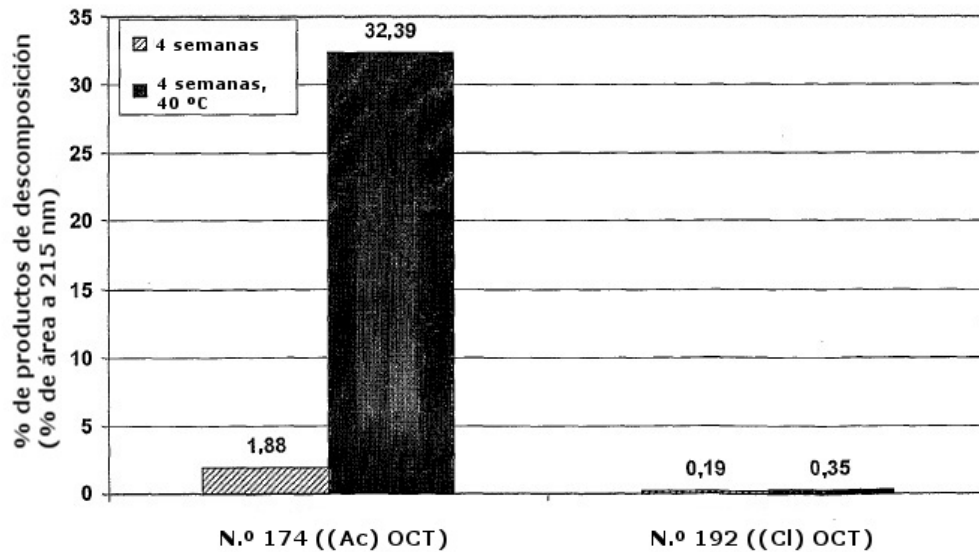


Figura 4. Productos de descomposición detectados por HPLC y expresados como el % del área total de los picos detectados a 215 nm para formulaciones que contienen acetato de octreótido (n.º 174) y cloruro de octreótido (n.º 192). Note el efecto dramático del potenciamiento de la estabilidad al cambiar el contraión de acetato (formulación n.º 174) a cloruro (formulación n.º 192).