

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 131**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 9/48</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/21</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/28</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.09.2009 PCT/IB2009/007155**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.03.2010 WO10032140**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2009 E 09814164 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2343982**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas y métodos de suministro relacionados.**

30 Prioridad:

**31.12.2008 US 141686 P**  
**17.09.2008 US 97716 P**  
**18.03.2009 US 161387 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.08.2017**

73 Titular/es:

**CHIASMA INC. (100.0%)**  
**275 Wyman Street Suite 250**  
**Waltham, MA 02451, US**

72 Inventor/es:

**SALAMA, PAUL;**  
**MAMLUK, RONI;**  
**MAROM, KAREN;**  
**WEINSTEIN, IRINA y**  
**TZABARI, MOSHE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 629 131 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

Composiciones farmacéuticas y métodos de suministro relacionados.

Reivindicación de prioridad

5 La presente solicitud reivindica la prioridad de U.S.S.N. 61/097.716, presentada el 17 de setiembre de 2008, U.S.S.N. 61/141.686, presentada el 31 de diciembre de 2008 y U.S.S.N. 61/161.387, presentada el 18 de marzo de 2009, cada una de estas se incorpora a la presente memoria por referencia en su totalidad.

Campo de la tecnología

La presente invención se refiere, en general, a composiciones farmacéuticas que posibilitan un suministro mejorado, p. ej., suministro oral y métodos para utilizar dichas composiciones.

10 Antecedentes

15 Las técnicas que posibilitan la transferencia eficaz de una sustancia de interés a través de una barrera biológica suscitan un interés considerable en los campos de la biotecnología y medicina. Por ejemplo, dichas técnicas se pueden utilizar para transportar una variedad de sustancias diferentes a través de una barrera biológica regulada por uniones estrechas (es decir, el epitelio mucosal, que incluye el epitelio intestinal y respiratorio, y el endotelio vascular, que incluye la barrera hematoencefálica, la membrana nasal, la córnea y otras membranas oculares y las membranas genitourinarias). En particular, existe gran interés en el suministro oral de agentes terapéuticos para evitar el uso de medios de administración más invasivos y, de esta forma, mejorar la comodidad y el cumplimiento del paciente.

20 Se han empleado diversos vehículos de suministro de fármacos, entre ellos liposomas, nanopartículas lipídicas o poliméricas y microemulsiones. Estos han mejorado la biodisponibilidad oral de determinados fármacos, principalmente por el efecto protector que ofrecen. Sin embargo, para la mayoría de los fármacos relevantes, la biodisponibilidad permanece muy baja y no se alcanzan los objetivos terapéuticos mínimos.

25 La solicitud de patente de EE. UU. US 2007/0219131 describe composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una molécula efectora, uno o más agentes fluidizantes de membrana y un medio hidrófobo, en donde la composición, cuando se administra a un sujeto, proporciona una translocación eficaz del efector a través de la barrera biológica. La solicitud de patente US 2007/0219131 no describe el octreótido como molécula efectora.

30 Por consiguiente, existe la necesidad de un medio eficaz, específico, no invasivo, de bajo riesgo para dirigirse a diversas barreras biológicas para el suministro no invasivo de diversos agentes terapéuticos tales como péptidos y polipéptidos, fármacos de macromoléculas y otros agentes terapéuticos que incluyen moléculas pequeñas con baja biodisponibilidad.

Compendio

35 Los inventores de la presente invención han descubierto que se puede mejorar la absorción de determinados agentes terapéuticos en un sujeto cuando se administran en una composición descrita en la presente memoria. Por ejemplo, un agente terapéutico administrado en una formulación descrita en la presente memoria exhibe una biodisponibilidad (BD) mejorada con respecto al mismo agente terapéutico administrado a través de una vía similar, pero en una composición sustancialmente libre del componente de sal de ácido graso de cadena media descrito en la presente memoria o que tiene una cantidad más baja del componente de sal de ácido graso de cadena media descrito en la presente memoria. Dicha mejora en la BD relativa puede ser del orden de al menos alrededor de 1,5, 40 2, 3, 5, 10, 50 o 100 veces. Una composición descrita en la presente memoria puede mejorar la absorción en el tracto gastrointestinal (GI) de un agente terapéutico que se caracteriza, en general, por una biodisponibilidad y/o absorción oral baja o nula. Estos agentes terapéuticos pueden tener una biodisponibilidad baja o nula, p. ej., en disolución acuosa y en otras formulaciones orales conocidas en la técnica. Una composición descrita en la presente memoria puede mejorar la biodisponibilidad al mejorar la permeabilidad de la pared/barrera del GI para las 45 moléculas del fármaco. Por ejemplo, una composición descrita en la presente memoria puede facilitar la absorción al permear la pared/barrera del GI principalmente a través de la separación de las uniones estrechas entre las células epiteliales del GI, aunque también puede funcionar mediante absorción transcelular.

50 Los presentes inventores han concebido un proceso para producir una composición farmacéutica (producto farmacéutico a granel) que implica preparar una composición soluble en agua que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico y una sal de ácido graso de cadena media (y otros ingredientes - ver más adelante), secar (p. ej., mediante liofilización) la composición soluble en agua para obtener un polvo sólido y suspender el material liofilizado (el polvo sólido) en un medio hidrófobo (oleoso), preferiblemente aceite de ricino o tricaprilato de glicerilo (incluidos otros ingredientes, p. ej., PVP y tensioactivos y modificadores de

la viscosidad - ver más adelante), para producir una suspensión que contiene en forma sólida el agente terapéutico y la sal de ácido graso de cadena media, de esta manera se produce el producto farmacéutico a granel, que debe contener al menos 10 % en peso de sal de ácido graso de cadena media. La forma sólida puede comprender una partícula (p. ej., consiste esencialmente en partículas o consiste en partículas. La partícula se puede producir mediante liofilización o mediante granulación. A continuación, el producto farmacéutico a granel se puede encapsular en cápsulas que se recubrirán con un recubrimiento sensible al pH y se puede utilizar para suministro oral. Un proceso para producir una formulación descrita en la presente memoria se muestra en la Figura 1, donde se toma la insulina como ejemplo del ingrediente farmacéutico activo (IFA) y la sal de ácido graso de cadena media es octanoato de sodio (Na-C8), que también se denomina caprilato de sodio.

La presente invención demuestra el suministro del producto al intestino, que es un modelo para el suministro oral, y desde allí hacia el torrente sanguíneo con biodisponibilidad elevada.

Por lo tanto, en un aspecto, la invención presenta una composición. La composición incluye un agente terapéutico, que es octreótido y una sal de ácido graso de cadena media asociada con un medio sustancialmente hidrófobo, preferiblemente aceite de ricino, en donde el agente terapéutico y la sal de ácido graso de cadena media de este están en forma sólida, p. ej. en la misma forma sólida tal como una partícula, obtenida mediante secado a partir de un medio acuoso, p. ej. al liofilizar el medio acuoso, y en donde la sal de ácido graso de cadena media está presente al 10 % en peso o, más preferiblemente 12-15 %, p. ej., alrededor de 12 %, alrededor de 13 %, alrededor de 14 % o alrededor de 15 % o alrededor de 16 % o alrededor de 17 %, y en donde la composición contiene otros ingredientes (según se describen en la presente memoria), pero está sustancialmente libre de un «agente fluidizante de membrana». Los «agentes fluidizantes de membrana» se definen como diversos alcoholes de cadena media lineales, ramificados, aromáticos y cíclicos, en particular, geraniol y octanol.

Las presentes composiciones de la invención no son emulsiones. Casi todas las composiciones presentes son suspensiones oleosas y la cantidad de agua en las composiciones es muy baja; unas pocas de las composiciones presentes que no son suspensiones incorporan una cantidad elevada (alrededor de 78 % de ácido octanoico) y son disoluciones.

En las composiciones de la invención, el agente terapéutico y la sal de ácido graso de cadena media están en contacto estrecho con el medio sustancialmente hidrófobo. Por ejemplo, un polvo que comprende el agente terapéutico y la sal de ácido graso de cadena media se recubre, sumerge o suspende en el medio sustancialmente hidrófobo.

Durante el proceso de producción, se seca el medio acuoso que contiene el agente terapéutico y la sal de ácido graso de cadena media y los otros ingredientes (p. ej., mediante liofilización) para obtener la fracción hidrófila que es un polvo (p. ej., una forma sólida que comprende una pluralidad de partículas), y una partícula en dicho polvo contiene todos los ingredientes, es decir, el agente terapéutico y sal de ácido graso de cadena media están juntos en una única partícula. La forma sólida puede ser, por ejemplo, una partícula granulada o una partícula liofilizada.

Según la invención, el agente terapéutico es octreótido.

En algunas realizaciones, la composición incluye una pluralidad de sales de ácido graso de cadena media y derivados de estas. Por ejemplo, la partícula sólida puede incluir, además, una pluralidad de sales de ácido graso de cadena media y derivados de estas.

En algunas realizaciones, la sal de ácido graso de cadena media se selecciona del grupo que consiste en hexanoato de sodio, heptanoato de sodio, octanoato de sodio, nonanoato de sodio, decanoato de sodio, undecanoato de sodio, dodecanoato de sodio, tridecanoato de sodio y tetradecanoato de sodio o una combinación de estos. De acuerdo con una o más realizaciones, la composición está sustancialmente libre de dodecanoato de sodio, tridecanoato de sodio y tetradecanoato de sodio. En algunas realizaciones, el ácido graso de cadena media es octanoato de sodio y el octanoato de sodio está presente a una concentración por encima de 10 %, p. ej., alrededor de 11 % a alrededor de 50 % peso/peso (p./p.).

En algunas realizaciones, el medio sustancialmente hidrófobo comprende un triglicérido. Por ejemplo, el triglicérido se puede seleccionar del grupo que consiste en tributirato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monocaprilato de glicerilo y tricaprilato de glicerilo.

En algunas realizaciones, el medio sustancialmente hidrófobo comprende aceite mineral, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de coco, aceite de maní, aceite de soja, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo o aceite de colza o combinaciones de estos.

En algunas realizaciones, la composición soluble en agua contiene una sal de ácido graso de cadena media y el medio hidrófobo contiene el ácido graso de cadena media correspondiente; en algunas realizaciones específicas la sal de ácido graso de cadena media es una sal de ácido octanoico tal como octanoato de sodio y el ácido graso de cadena media es ácido octanoico.

- 5 En algunas realizaciones, la composición soluble en agua contiene una sal de ácido graso de cadena media y el medio hidrófobo contiene el monoglicérido de cadena media correspondiente o el triglicérido de cadena media correspondiente o una combinación de estos; en algunas realizaciones específicas la sal de ácido graso de cadena media es octanoato de sodio y el monoglicérido es monocaprilato de glicerilo y el triglicérido es tricaprilato de glicerilo.
- En algunas realizaciones, la composición incluye, además, uno o más excipientes. Los excipientes pueden ser una sal, p. ej.,  $MgCl_2$  o un compuesto que contiene amina o manitol. En algunas realizaciones, el excipiente está en forma sólida como el agente terapéutico.
- 10 En algunas realizaciones, el excipiente es un estabilizador. Los inventores hallaron de forma inesperada que, aunque la polivinilpirrolidona (PVP), en particular PVP-12, se conoce en la técnica como un estabilizador, en formulaciones de la invención sirve para aumentar el efecto del potenciador de permeabilidad sobre la absorbancia del agente terapéutico.
- 15 En algunas realizaciones, la composición incluye, además, uno o más tensioactivos. Por ejemplo, el tensioactivo se puede seleccionar del grupo que consiste en monopalmitato de sorbitán (Span-40®), monooleato de polioxietilensorbitán (Tween80), lecitina y monooleato de glicerilo (GMO, por sus siglas en inglés). En una o más realizaciones, el tensioactivo comprende de alrededor de 0,1 % a alrededor de 6 % en peso de la composición.
- En realizaciones preferidas, la composición es una forma de dosificación oral. Por ejemplo, la composición se puede cargar en una cápsula dura o blanda. En algunas realizaciones, la composición está en forma de un supositorio. De acuerdo con una o más realizaciones, la composición puede estar en forma de un «fleet» enema.
- 20 En algunas realizaciones, la biodisponibilidad del agente terapéutico, cuando se administra a un sujeto, es al menos 1,5-2 % con respecto a la administración parenteral (subcutánea o intravenosa). En algunas realizaciones, la composición, cuando se administra a un sujeto, proporciona más de 2 %, más de 3 %, más de 5 %, más de 10 % o más de 20 % o más de 30 % de absorción del agente terapéutico a través de una barrera biológica. Los niveles de absorción alcanzados producen los niveles terapéuticos necesarios para la indicación relacionada.
- 25 En un aspecto, la invención presenta cualquiera de las composiciones descritas en la presente memoria para uso en el tratamiento de un trastorno en un sujeto.
- En algunas realizaciones, la composición se administra por vía oral. En otras realizaciones, la composición se administra por vía rectal, sublingual o mediante administración bucal.
- 30 Tal como se describe en la presente memoria, el trastorno puede ser anemia, osteoporosis, puede ser infertilidad femenina, retraso del crecimiento o deficiencia de hormona del crecimiento, pérdida de peso o deterioro progreso relacionado con VIH, acromegalia o diabetes.
- Según la invención, el agente terapéutico es octreótido y en algunas realizaciones, el trastorno es acromegalia, motilidad anormal del GI, gastroparesia, diarrea o hipertensión portal.
- 35 En algunas realizaciones, el método puede incluir encapsular la suspensión para formar una cápsula. El método, además, puede incluir recubrir la cápsula.
- En algunas realizaciones, el método puede incluir proporcionar instrucciones para administrar la cápsula a un sujeto. Las instrucciones se pueden relacionar con administrar la cápsula a un sujeto para cualquier indicación descrita en la presente memoria. En un aspecto, la invención presenta cápsulas que se proporcionan con instrucciones relacionadas con administrar la cápsula a un sujeto para cualquier indicación descrita en la presente memoria.
- 40 Otros aspectos adicionales, realizaciones y ventajas de estos aspectos y realizaciones de ejemplo se describen en mayor detalle más adelante. Además, se entenderá que la información precedente y la siguiente descripción detallada son ejemplos meramente ilustrativos de diversos aspectos y realizaciones y pretenden proporcionar una descripción general o marco para entender la naturaleza y carácter de los aspectos y realizaciones reivindicados. Los dibujos adjuntos se incluyen para proporcionar una ilustración y una comprensión adicional de los diversos aspectos y realizaciones, y se incorporan y constituyen parte de la presente memoria descriptiva. Los dibujos, junto con el resto de la memoria descriptiva, sirven para explicar los principios y las operaciones de los aspectos y realizaciones descritos y reivindicados.
- 45 A lo largo de la presente solicitud, se hace referencia a diversas publicaciones, incluidas patentes de EE. UU., por autor y año y por el número de las patentes y solicitudes.
- 50 Breve descripción de los dibujos
- A continuación, se describen diversos aspectos de la presente descripción con referencia a las Figuras adjuntas. En las figuras, que no se pretendió dibujar a escala, cada componente idéntico o casi idéntico que se ilustra en diversas

figuras se representa con el mismo numeral. Con fines de claridad, no todos los componentes se pueden etiquetar en cada figura. Las Figuras se proporcionan con fines ilustrativos y explicativos y no pretenden ser una definición de los límites de la invención. En las Figuras:

5 La Figura 1 presenta un proceso para la producción de una formulación de insulina de una composición, a la cual se hace referencia en los Ejemplos adjuntos;

las Figuras 2-5 presentan datos a los cuales se hace referencia en los Ejemplos 3 a 6 adjuntos;

la Figura 6 presenta datos a los cuales se hace referencia en el Ejemplo 8 adjunto;

la Figura 7 presenta datos de permeabilidad de marcador de peso molecular a los cuales se hace referencia en el Ejemplo 33 adjunto;

10 la Figura 8 presenta datos de permeabilidad en la evolución temporal a los cuales se hace referencia en el Ejemplo 34 adjunto; y

las Figuras 9 y 10 presentan datos relacionados con la administración de octreótido a monos, a los cuales se hace referencia en el Ejemplo 35 adjunto.

#### Descripción detallada

15 Las composiciones descritas en la presente memoria se pueden administrar a un sujeto para proporcionar una biodisponibilidad mejorada de un agente terapéutico.

20 Composiciones farmacéuticas: Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria incluyen un agente terapéutico que es octreótido y una sal de ácido graso de cadena media en contacto estrecho o asociación con un medio sustancialmente hidrófobo. Por ejemplo, el agente terapéutico y el ácido graso de cadena media o un derivado de este se pueden recubrir, suspender, pulverizar o sumergir en un medio sustancialmente hidrófobo formando una suspensión. Las composiciones de la invención no son emulsiones. Casi todas las composiciones son suspensiones oleosas y la cantidad de agua en las composiciones es muy baja; unas pocas de las composiciones presentes que no son suspensiones incorporan una cantidad elevada (alrededor de 78 % de ácido octanoico) y son disoluciones según el análisis visual. La suspensión puede ser una suspensión líquida que incorpora material sólido, o una suspensión semisólida que incorpora material sólido (un ungüento).

30 Muchas de las composiciones descritas en la presente memoria comprenden una suspensión que comprende una mezcla de un medio hidrófobo y una forma sólida en donde la forma sólida comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico y al menos una sal de un ácido graso de cadena media, y en donde la sal de ácido graso de cadena media está presente en la composición en una cantidad de 10 % o más en peso. La forma sólida puede comprender una partícula (p. ej., consiste esencialmente en partículas o consiste en partículas). La partícula se puede producir mediante liofilización o mediante granulación. En algunas realizaciones, preferiblemente después de trituración, el 90 % (v/v) de las partículas están por debajo de 130 micrones y el 50 % (v/v) de las partículas están por debajo de 45 micrones.

35 Un compuesto de carga es un agente terapéutico o un compuesto de prueba (p. ej. dextrano de alto peso molecular) que se formula según se describe en la presente memoria dentro de las composiciones de la invención.

40 Los inventores incluyeron de forma estricta en muchas de las composiciones de la invención solo excipientes que generalmente se reconocen como seguros, en función de los datos disponibles sobre el uso humano, la seguridad animal y las directrices reglamentarias (p. ej., excipientes GRAS [siglas en inglés para «generalmente reconocidos como seguros»]). Algunas composiciones de la invención pueden tener otros tipos de excipientes (p. ej., que no son GRAS). En algunas realizaciones, las composiciones de la invención tienen cantidades de excipientes que están dentro de las dosis diarias máximas, según se indica en dichos datos disponibles para cada excipiente específico.

45 La sal de ácido graso de cadena media, generalmente, puede facilitar o potenciar la permeabilidad y/o absorción del agente terapéutico. En algunas realizaciones, las sales de ácido graso de cadena media incluyen derivados de sales de ácido graso de cadena media. El agente terapéutico y la sal de ácido graso de cadena media están en forma sólida, por ejemplo, una partícula sólida tal como una partícula liofilizada, una partícula granulada, gránulo o microesfera. En realizaciones preferidas, el agente terapéutico y la sal de ácido graso de cadena media están ambos en la misma forma sólida, p. ej., ambos en la misma partícula. En otras realizaciones, el agente terapéutico y la sal de ácido graso de cadena media pueden estar ambos en una forma sólida diferente, p. ej., en una partícula distinta. Las composiciones descritas en la presente memoria están sustancialmente libres de cualesquiera «agentes fluidizantes de membrana» que se definen como alcoholes de cadena media lineales, ramificados, aromáticos y cíclicos, en particular, geraniol y octanol. Por ejemplo, las composiciones preferiblemente no incluyen agentes fluidizantes de membrana, pero determinadas realizaciones incluyen, por ejemplo, menos de 1 % o menos de 0,5 % o menos de 0,1 % en peso de agentes fluidizantes de membrana.

A diferencia de las emulsiones, donde el agua es un constituyente esencial de la formulación, las composiciones descritas en la presente memoria proporcionan una forma sólida, tal como una partícula que contiene el agente terapéutico, que después se asocia con el medio hidrófobo (oleoso). La cantidad de agua en las composiciones generalmente es inferior a 3 % en peso, normalmente inferior a alrededor de 2 % o alrededor de 1% o menos en peso.

Las composiciones descritas en la presente memoria son suspensiones que comprenden una mezcla de un medio hidrófobo y una forma sólida en donde la forma sólida comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico y al menos una sal de un ácido graso de cadena media. La forma sólida puede ser una partícula (p. ej., consiste esencialmente en partículas o consiste en partículas). La partícula se puede producir mediante liofilización o mediante granulación. La sal de ácido graso de cadena media, generalmente, está presente en la composición descrita en la presente memoria en una cantidad de 10 % o más en peso. En determinadas realizaciones, la sal de ácido graso de cadena media está presente en la composición en una cantidad de 10 %-50 %, preferiblemente 11 %-18 % o alrededor de 11 %-17 % o 12 %-16 % o 12 %-15 % o 13 %-16 % o 13 %-15 % o 14 %-16 % o 14 %-15 % o 15 %-16 % o más preferiblemente 15 % o 16 % en peso, y el ácido graso de cadena media tiene una longitud de cadena de alrededor de 6 a alrededor de 14 átomos de carbono, preferiblemente 8, 9 o 10 átomos de carbono.

En algunas realizaciones, en las composiciones descritas anteriormente, la forma sólida que incluye el agente terapéutico también incluye un estabilizador (p. ej., un estabilizador de estructura proteica). Los estabilizadores de estructura proteica son compuestos que estabilizan la estructura proteica en condiciones acuosas o no acuosas o pueden reducir o prevenir la aglomeración del agente terapéutico, por ejemplo, durante un proceso de secado, tal como liofilización u otra etapa de procesamiento. Los estabilizadores de estructura pueden ser moléculas polianiónicas, tales como ácido fítico, iones polivalentes tales como Ca, Zn o Mg, sacáridos tales como un disacárido (p. ej., trehalosa, maltosa) o un oligo o polisacárido tal como dextrina o dextrano, o un alcohol de azúcar, tal como manitol, o un aminoácido tal como glicina, o moléculas poliacetónicas, tales como espermina, o tensioactivos tales como monooleato de polioxietilensorbitán (Tween 80) o ácido plurónico. Los polímeros no cargados, tales como manitol, celulosa metilica y alcohol polivinílico son también estabilizadores adecuados.

Aunque la polivinilpirrolidona (PVP) se conoce en la técnica como estabilizador, los inventores hallaron de forma inesperada que, en composiciones de la invención descritas en la presente memoria, PVP, en particular PVP-12, sirve para aumentar el efecto de potenciador de permeabilidad de forma sinérgica; además, aumentar el nivel de PVP-12 hasta el 10 % aumentó la absorción del agente terapéutico en la sangre debido a la actividad mejorada de las formulaciones. Los inventores demostraron que el dextrano tenía un efecto similar (pero más bajo) al de PVP. Otros polímeros formadores de matrices tienen un efecto similar.

En algunas realizaciones, se puede agregar un agente de estabilización, por ejemplo, manitol o glicina.

En realizaciones de las composiciones descritas en la presente memoria, el agente terapéutico es ocreótido.

En una realización específica de las composiciones descritas en la presente memoria, la sal del ácido graso es octanoato de sodio y el medio hidrófobo es aceite de ricino; en otra realización específica, la composición comprende, además, monooleato de glicerilo y monopalmitato de sorbitán o monocaprilato de glicerilo y tricaprilato de glicerilo y monooleato de polioxietilensorbitán; en otra realización específica, la composición, comprende, además tributirato de glicerilo, lecitina, isovalerato de etilo y al menos un estabilizador. En todas las realizaciones, el agente terapéutico es ocreótido.

Agentes terapéuticos:

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye una pluralidad de agentes terapéuticos (efectores) que incluyen ocreótido. Los agentes terapéuticos pueden estar en la misma forma sólida (p. ej., en la misma partícula), o los agentes terapéuticos pueden estar cada uno en una forma sólida independiente (p. ej., cada uno en partículas diferentes. En algunas realizaciones, el agente terapéutico está en forma de partícula, por ejemplo, una partícula granulada o sólida. La partícula está asociada o está en contacto estrecho con un medio sustancialmente hidrófobo, por ejemplo, un medio hidrófobo descrito en la presente memoria.

Los agentes terapéuticos que se pueden utilizar en las composiciones descritas en la presente memoria incluyen cualquier molécula o compuesto que sirve como, por ejemplo, agente biológico, terapéutico, farmacéutico o de diagnóstico incluido un agente para formación de imágenes. Los agentes terapéuticos incluyen fármacos y otros agentes que incluyen, pero no se limitan a, aquellos indicados en la Farmacopea de los Estados Unidos y en otras farmacopeas conocidas. Los agentes terapéuticos se incorporan en las formulaciones de la invención sin ninguna modificación química. Los agentes terapéuticos incluyen proteínas, polipéptidos, péptidos, polinucleótidos, polisacáridos y moléculas pequeñas.

Se entenderá que el término «molécula pequeña» hace referencia a un compuesto orgánico de bajo peso molecular que se puede producir sintéticamente u obtener a partir de fuentes naturales y típicamente tiene un peso molecular

de menos de 2000 Da, o menos de 1000 Da o incluso menos 600 Da, p. ej., menos de o alrededor de 550 Da o menos de o alrededor de 500 Da o menos de o alrededor de 400 Da; o alrededor de 400 Da a alrededor de 2000 Da; o alrededor de 400 Da a alrededor de 1700 Da. Los ejemplos de moléculas pequeñas son ergotamina (peso molecular =582 Da), fondaparinux (peso molecular = 1727 Da), leuprólido (peso molecular = 1209 Da), vancomicina (peso molecular = 1449 Da), gentamicina (peso molecular = 478 Da) y doxorubicina (peso molecular =544).

El término «polinucleótido» hace referencia a cualquier molécula compuesta por nucleótidos de ADN, nucleótidos de ARN o una combinación de ambos tipos, que comprende dos o más de las bases guanidina, citosina, timidina, adenina, uracilo o inosina, inter alia. Un polinucleótido puede incluir nucleótidos naturales, nucleótidos modificados químicamente y nucleótidos sintéticos, o análogos químicos de estos y puede ser monocatenario o bicatenario. El término incluye «oligonucleótidos» y abarca «ácidos nucleicos».

Se entiende por «ARN interferente pequeño» (ARNip) una molécula de ARN (ribonucleótido) que disminuye o silencia (evita) la expresión de un gen/ARNm de su contraparte endógena o celular. Se entenderá que el término abarca «ARN interferente» (ARNi) y «ARN bicatenario» (ARNbc).

Se entiende por «polipéptido», una molécula compuesta por aminoácidos enlazados covalentemente y el término incluye péptidos, polipéptidos, proteínas y peptidomiméticos. Un peptidomimético es un compuesto que contiene elementos estructurales no peptídicos, que es capaces de imitar la acción o acciones biológicas de un péptido primario natural. Algunos de las características peptídicas clásicas, tales como los enlaces peptídicos escindibles enzimáticamente no están presentes normalmente en un peptidomimético. El término «aminoácido» hace referencia a una molécula que consiste en uno cualquiera de los 20 aminoácidos de origen natural, aminoácidos que han sido modificados químicamente o aminoácidos sintéticos.

Se entiende por «polisacárido» un polímero lineal o ramificado compuesto por monosacáridos enlazados covalentemente; la glucosa es el monosacárido más común y existen normalmente al menos ocho unidades de monosacárido en un polisacárido y habitualmente muchas más. Los polisacáridos tienen una fórmula general de  $C_x(H_2O)_y$  y donde x es habitualmente un número alto entre 200 y 2500. Si se toman en consideración que las unidades repetitivas en la estructura polimérica a menudo son monosacáridos de seis carbonos, la fórmula general también se puede representar como  $(C_6H_{10}O_5)_n$ , donde  $40 \leq n \leq 3000$ , es decir, normalmente hay entre 40 y 3000 unidades de monosacárido en un polisacárido.

Un «glicosaminoglicano» es un polisacárido que contiene azúcares que contienen amino. El octreótido es un octapéptido cíclico.

En algunas realizaciones, la composición puede incluir una pluralidad de agentes terapéuticos (fármacos de combinación).

En algunas realizaciones de las composiciones descritas en la presente memoria, la composición incluye una combinación de una proteína o péptido con moléculas pequeñas que tienen o no tienen buena absorción o biodisponibilidad. Por ejemplo, una composición puede incluir al menos un agente terapéutico que generalmente se puede caracterizar como poco absorbible o poco biodisponible. La composición también se puede utilizar para la administración de agentes terapéuticos que se absorben en el estómago y/o intestino, pero provocan irritación en el estómago y/o intestina y, por lo tanto, son difíciles de tolerar. En esta situación, un sujeto se podría beneficiar si se potenciara la biodisponibilidad del agente terapéutico o si se absorbiera más agente terapéutico directamente en el torrente sanguíneo; si se administra menos agente terapéutico, habrá claramente menos posibilidades de irritación en el estómago y/o intestino. Por lo tanto, se contempla que las composiciones de la invención comprendan dentro de las mismas dos o más agentes terapéuticos.

En general, la composición puede incluir de alrededor de 0,01 % a alrededor de 50 % en peso del agente terapéutico, p. ej., de alrededor de 0,01, 0,02, 0,05, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 % en peso. El máximo incluido en la composición a menudo está en el intervalo de alrededor de 6 %-33 % en peso del agente terapéutico.

En algunas realizaciones de las composiciones descritas en la presente memoria, la forma sólida que incluye el agente terapéutico también incluye un estabilizador (p. ej., un estabilizador de estructura proteica). Los estabilizadores de estructura proteica son compuestos que estabilizan la estructura proteica en condiciones acuosas o no acuosas o pueden reducir o prevenir la aglomeración del agente terapéutico, por ejemplo, durante un proceso de secado, tal como liofilización u otra etapa de procesamiento. Los estabilizadores de estructura pueden ser moléculas polianiónicas, tales como ácido fítico, iones polivalentes tales como Ca, Zn o Mg, sacáridos tales como un disacárido (p. ej., trehalosa, maltosa) o un oligo o polisacárido tal como dextrina o dextrano, o un alcohol de azúcar, tal como manitol, o un aminoácido tal como glicina, o moléculas policationicas, tales como espermina, o tensioactivos tales como Tween 80 o Span 40 o ácido plurónico. Los polímeros no cargados, tales como celulosa metilica y alcohol polivinílico son también estabilizadores adecuados.

Sal de ácido graso de cadena media:

Las composiciones descritas en la presente memoria incluyen la sal de un ácido graso de cadena media o un derivado de esta en forma sólida. Por ejemplo, la sal del ácido graso de cadena media está en forma de partícula, tal como una partícula sólida. En algunas realizaciones, la partícula puede caracterizarse como una partícula granulada. En al menos algunas realizaciones, la forma sólida, generalmente, puede resultar de un secado por pulverización o proceso de evaporación. En realizaciones preferidas, la sal del ácido graso de cadena media está en la misma partícula que el agente terapéutico. Por ejemplo, el agente terapéutico y la sal del ácido graso de cadena media se pueden preparar juntos al preparar primero una disolución, tal como una disolución acuosa, que comprende el agente terapéutico y la sal de ácido graso de cadena media y coliofilizar la disolución para proporcionar una forma sólida o partícula que comprende el agente terapéutico y la sal del ácido graso de cadena media (y otros ingredientes). Tal como se describió anteriormente, las partículas sólidas resultantes se asocian con un medio hidrófobo. Por ejemplo, las partículas sólidas se pueden suspender o sumergir en un medio hidrófobo.

En diferentes realizaciones de las composiciones descritas en la presente memoria, la sal de ácido graso de cadena media puede estar en la misma partícula o en una partícula diferente que la del IFA. Se halló que la biodisponibilidad de un compuesto de carga era más baja si el ácido graso de cadena media estaba en una partícula diferente que el agente terapéutico, es decir, había mejor biodisponibilidad si la sal de ácido graso de cadena media y el compuesto de carga se secaban después de la solubilización juntos en la fracción hidrófila. Se cree que, si la sal de ácido graso de cadena media y el compuesto de carga se secan después de la solubilización juntos en la fracción hidrófila, estarán en la misma partícula en el polvo final.

Las sales de ácido graso de cadena media incluyen aquellas que tienen una longitud de cadena de carbono de alrededor de 6 a alrededor de 14 átomos de carbono. Los ejemplos de sales de ácido graso son hexanoato de sodio, heptanoato de sodio, octanoato de sodio (también denominado caprilato de sodio), nonanoato de sodio, decanoato de sodio, undecanoato de sodio, dodecanoato de sodio, tridecanoato de sodio y tetradecanoato. En algunas realizaciones, la sal de ácido graso de cadena media contiene un catión seleccionado del grupo que consiste en potasio, litio, amonio y otros cationes monovalentes, p. ej., la sal de ácido graso de cadena media se selecciona de octanoato de litio u octanoato de potasio u octanoato de arginina u otra sal monovalente del ácido graso de cadena media. Los inventores hallaron que elevar la cantidad de sal de ácido graso de cadena media aumentaba la biodisponibilidad de la formulación resultante. En particular, elevar la cantidad de sal de ácido graso de cadena media, en particular, octanoato de sodio, por encima de 10 % hasta un intervalo de alrededor de 12 % a 15 % aumentaba la biodisponibilidad de los agentes terapéuticos en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria.

En general, la cantidad de sal de ácido graso de cadena media en las composiciones descritas en la presente memoria puede ser de 10 % hasta alrededor de 50 % en peso de la composición farmacéutica a granel. Por ejemplo, la sal de ácido graso de cadena media puede estar presente en una cantidad de alrededor de 10 %-50 %, preferiblemente, alrededor de 11 %-40 %, más preferiblemente, alrededor de 11 %-28 % en peso, por ejemplo, alrededor de 12 %-13 %, 13 %-14 %, 14 %-15 %, 15 %-16 %, 16 %-17 %, 17 %-18 %, 18 %-19 %, 19 %-20 %, 20 %-21 %, 21 %-22 %, 22 %-23 %, 23 %-24 %, 24 %-25 %, 25 %-26 %, 26 %-27 % o 27 %-28 % en peso de la composición farmacéutica a granel. En otras realizaciones, la sal de ácido graso de cadena media puede estar presente en una cantidad de al menos alrededor de 11 %, al menos alrededor de 12 %, al menos alrededor de 13 %, al menos alrededor de 14 %, al menos alrededor de 15 %, al menos alrededor de 16 %, al menos alrededor de 17 %, al menos alrededor de 18 %, al menos alrededor de 19 %, al menos alrededor de 20 %, al menos alrededor de 21 %, al menos alrededor de 22 %, al menos alrededor de 23 %, al menos alrededor de 24 %, al menos alrededor de 25 %, al menos alrededor de 26 %, al menos alrededor de 27 %, al menos alrededor de 28 % en peso de la composición farmacéutica a granel. En realizaciones específicas la sal de ácido graso de cadena media (sal de sodio, potasio, litio o amonio o una mezcla de estas) está presente en alrededor de 12 %-21 % en peso de la composición farmacéutica a granel, preferiblemente 11 %-18 % o alrededor de 11 %-17 % o 12 %-16 % o 12 %-15 % o 13 %-16 % o 13 %-15 % o 14 %-16 % o 14 %-15 % o 15 %-16 % o más preferiblemente 15 % o 16 %. En realizaciones específicas la sal de ácido graso de cadena media (que tiene una longitud de cadena de carbono de alrededor de 6 a alrededor de 14 átomos de carbono, particularmente 8, 9 o 10 átomos de carbono) está presente en alrededor de 12 %-21 % en peso de la composición farmacéutica a granel, preferiblemente 11 %-18 %, alrededor de 11 %-17 % o 12 %-16 % o 12 %-15 % o 13 %-16 % o 13 %-15 % o 14 %-16 % o 14 %-15 % o 15 %-16 % o más preferiblemente 15 % o 16 %. En realizaciones específicas la sal de ácido graso de cadena media (por ejemplo, sales de ácido octanoico, sales de ácido subérico, sales de ácido geránico) está presente en alrededor de 12 %-21 % en peso de la composición farmacéutica a granel, preferiblemente 11 %-18 %, alrededor de 11 %-17 % o 12 %-16 % o 12 %-15 % o 13 %-16 % o 13 %-15 % o 14 %-16 % o 14 %-15 % o 15 %-16 % o más preferiblemente 15 % o 16 %.

Una realización de la invención comprende una composición que comprende una suspensión que consiste esencialmente en una mezcla de un medio hidrófobo y una forma sólida, en donde la forma sólida comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico y al menos una sal de un ácido graso de cadena media, y en donde la sal de ácido graso de cadena media no es una sal de sodio. La sal puede ser la sal de otro catión, p. ej., litio, potasio o amonio; se prefiere una sal de amonio.

Polímero formador de matrices:

En determinadas realizaciones, la composición de la invención comprende una suspensión que comprende una mezcla de un medio hidrófobo y una forma sólida, en donde la forma sólida comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico, al menos una sal de un ácido graso de cadena media y un polímero formador de matrices, y en donde el polímero formador de matrices está presente en la composición en una cantidad de 3 % o más en peso. En determinadas realizaciones, la composición comprende una suspensión que consiste esencialmente en una mezcla de un medio hidrófobo y una forma sólida, en donde la forma sólida comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico, al menos una sal de un ácido graso de cadena media y un polímero formador de matrices, y en donde el polímero formador de matrices está presente en la composición en una cantidad de 3 % o más en peso. En realizaciones específicas, el polímero formador de matrices es dextrano o polivinilpirrolidona (PVP). En realizaciones específicas, la polivinilpirrolidona está presente en la composición en una cantidad de alrededor de 2 % a alrededor de 20% en peso, preferiblemente en una cantidad de alrededor de 3 % a alrededor de 18 % en peso, más preferiblemente, en una cantidad de alrededor de 5 % a alrededor de 15 % en peso, lo más preferiblemente, en una cantidad de alrededor de 10 % en peso. En determinadas realizaciones específicas, la polivinilpirrolidona es PVP- 12 y/o tiene un peso molecular de alrededor de 3000. Otros polímeros formadores de matrices tienen un efecto similar en las composiciones de la invención; dichos polímeros formadores de matrices incluyen polisacáridos iónicos (por ejemplo, ácido algínico y alginatos) o polisacáridos neutros (por ejemplo, dextrano y HPMC), ácido poliacrílico y derivados de ácido polimetacrílico y alcoholes orgánicos de alto peso molecular (por ejemplo, alcohol polivinílico).

20 Inhibidores de proteasa:

Se acepta, en general, en la técnica del suministro de proteínas, polipéptidos y péptidos que normalmente se deben agregar inhibidores de proteasa a la formulación para prevenir la degradación del IFA. Sin embargo, en las formulaciones de la presente invención no es necesario agregar inhibidores de proteasa. Las formulaciones de la invención parecen conferir estabilidad al agente terapéutico para la degradación de proteasa dentro del marco temporal de actividad, es decir, las formulaciones de la invención son aparentemente inhibitorias del entorno para la actividad enzimática. Además, los inventores llevaron a cabo un experimento en donde se agregó el inhibidor de proteasa aprotinina a una formulación y este no tuvo ningún efecto beneficioso sobre la actividad. Se llevó a cabo un experimento similar donde se agregó el inhibidor de proteasa ácido  $\epsilon$ -aminocaproico a una formulación y este tampoco tuvo ningún efecto beneficioso sobre la actividad. Por lo tanto, en algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente memoria está sustancialmente libre de un inhibidor de proteasa.

Fracción hidrófila:

En realizaciones de la invención, los compuestos mencionados anteriormente, que incluyen el agente terapéutico y la sal de ácido graso de cadena media se solubilizan en un medio acuoso y después se secan para producir un polvo. El proceso de secado se puede lograr, por ejemplo, mediante liofilización o granulación. El polvo obtenido se denomina «fracción hidrófila». En la fracción hidrófila el agua está normalmente presente en una cantidad inferior al 6 %.

La liofilización se puede llevar a cabo como se muestra en los Ejemplos en la presente memoria y mediante métodos conocidos en la técnica, p. ej., como se describe en *Lyophilization: Introduction and Basic Principles*, Thomas Jennings, publicado por Interpharm/CRC Press Ltd. (1999, 2002). El liofilizado, opcionalmente, se puede triturar (p. ej., por debajo de 150 micrones) o moler en un mortero. Durante la producción industrial, el liofilizado preferiblemente se tritura antes de mezclar la fracción hidrófila y el medio hidrófobo, a efectos de producir una reproducibilidad lote a lote.

La granulación se puede llevar a cabo como se muestra en los Ejemplos en la presente memoria y mediante los métodos conocidos en la técnica, p. ej., como se describe en *Granulation*, Salman et al., eds, Elsevier (2006) y en *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, 2ª edición, Dilip M. Parikh, ed., (2005

Se pueden utilizar diversos aglutinantes en el proceso de granulación, tales como celulosas (incluidas celulosas microcristalinas), lactosas (p. ej., monohidrato de lactosa), dextrosas, almidón y manitol y otros aglutinantes, como se describen en las dos referencias anteriores.

Medio hidrófobo:

50 Aceite: Tal como se describió anteriormente, en las composiciones de la invención descritas en la presente memoria, el agente terapéutico y la sal de ácido graso de cadena media están en contacto estrecho o asociación con un medio hidrófobo. Por ejemplo, uno o ambos se pueden recubrir, suspender, sumergir o de otra forma poner en asociación con un medio hidrófobo. Los medios hidrófobos adecuados pueden contener, por ejemplo, moléculas alifáticas, cíclicas o aromáticas. Los ejemplos de un medio hidrófobo alifático adecuado incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, éteres, ésteres de ácido graso y combinaciones de estos. Los ejemplos de un ácido graso adecuado son ácido octanoico, ácido decanoico y ácido dodecanoico, también ácidos

5 grasos de C7 y C9 y ácidos diácidos, tales como ácido sebáico y ácido subérico y derivados de estos. Los ejemplos de triglicéridos incluyen, pero no se limitan a, triglicéridos de cadena larga, triglicéridos de cadena media y triglicéridos de cadena corta. Por ejemplo, el triglicérido de cadena larga puede ser aceite de ricino o aceite de coco o aceite de oliva, y el triglicérido de cadena corta puede ser tributirato de glicerilo y el triglicérido de cadena media puede ser tricaprilato de glicerilo. Los monoglicéridos se consideran tensioactivos y se describen más adelante. Los ésteres de ejemplo incluyen isovalerato de etilo y acetato de butilo. Los ejemplos de un medio hidrófobo cíclico adecuado incluyen, pero no se limitan a, terpenoides, colesterol, derivados de colesterol (p. ej., sulfato de colesterol) y ésteres ácidos grasos de colesterol. Un ejemplo no limitante de un medio hidrófobo aromático incluye benzoato de bencilo.

10 En algunas realizaciones de las composiciones descritas en la presente memoria, se desea que el medio hidrófobo incluya una pluralidad de moléculas hidrófobas. En algunas realizaciones de las composiciones descritas en la presente memoria, el medio hidrófobo también incluye uno o más tensioactivos (ver más adelante).

15 En algunas realizaciones de las composiciones descritas en la presente memoria, el medio hidrófobo también incluye uno o más polímeros adhesivos, tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipolimetilcelulosa (HPMC) o derivado de poli(acrilato) Carbopol®934P (C934P). Dichos polímeros adhesivos pueden auxiliar en la consolidación de la formulación y/o ayudar en su adherencia a las superficies mucosales.

20 Agentes tensioactivos (tensioactivos): Las composiciones de la presente invención descrita en la presente memoria pueden incluir, además, un agente tensioactivo. Por ejemplo, el agente tensioactivo puede ser un componente del medio hidrófobo, tal como se describió anteriormente, y/o el agente tensioactivo puede ser un componente de una forma sólida, tal como se describió anteriormente, por ejemplo, en la forma sólida o partícula que incluye el agente terapéutico.

25 Los agentes tensioactivos adecuados incluyen tensioactivos iónicos y no iónicos. Los ejemplos de tensioactivos iónico son lecitina (fosfatidilcolina), sales biliares y detergentes. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos incluyen monoglicéridos, cremophore, un éter de alcohol graso de polietilenglicol, un éster de ácido graso de sorbitán, un éster de ácido graso de polioxietilensorbitán, Solutol HS 15 o un poloxámero o una combinación de estos. Los ejemplos de monoglicéridos son monocaprilato de glicerilo (también denominado monooleato de glicerilo), monodecanoato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, monomiristato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monopalmitato de glicerilo y monooleato de glicerilo. Los ejemplos de ésteres de ácido graso de sorbitán incluyen monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán y monopalmitato de sorbitán (Span 40) o una combinación de estos. Los ejemplos de ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán incluyen monooleato de polioxietilensorbitán (Tween 80), monoestearato de polioxietilensorbitán, monopalmitato de polioxietilensorbitán o una combinación de estos. Las preparaciones comerciales de monoglicéridos que se utilizaron también contienen diversas cantidades de diglicéridos y triglicéridos.

35 Las composiciones descritas en la presente memoria que incluyen un agente tensioactivo generalmente incluyen menos de alrededor de 12 % en peso del agente tensioactivo total (p. ej., menos de alrededor de 10 %, menos de alrededor de 8 %, menos de alrededor de 6 %, menos de alrededor de 4 %, menos de alrededor de 2 % o menos de alrededor de 1 %). En realizaciones específicas de la invención, la suma total de todos los tensioactivos es alrededor de 6 %.

Métodos para preparar composiciones farmacéuticas y las composiciones producidas:

40 También se incluyen en la invención métodos para producir las composiciones descritas en la presente memoria. Por lo tanto, una realización de la invención es un proceso para producir una composición farmacéutica que comprende preparar una composición soluble en agua que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico y una sal de ácido graso de cadena media (según se describió anteriormente), secar la composición soluble en agua para obtener un polvo sólido y suspender el polvo sólido en un medio hidrófobo para producir una suspensión que contiene en forma sólida el agente terapéutico y la sal de ácido graso de cadena media, de esta manera se produce la composición farmacéutica, en donde la composición farmacéutica contiene 10 % o más en peso de sal de ácido graso de cadena media.

50 Una realización es un proceso para producir una composición farmacéutica que comprende proporcionar un polvo sólido de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico y un polvo sólido que comprende una sal de ácido graso de cadena media, y suspender los polvos sólidos en un medio hidrófobo para producir una suspensión que contiene en forma sólida el agente terapéutico y la sal de ácido graso de cadena media, de esta manera se produce la composición farmacéutica, en donde la composición farmacéutica contiene 10 % o más en peso de sal de ácido graso de cadena media.

55 En una realización de los procesos y composiciones descritos en la presente memoria, la composición soluble en agua es una disolución acuosa. En determinadas realizaciones, el secado de la composición soluble en agua se logra mediante liofilización o mediante granulación. En el proceso de granulación se puede agregar un aglutinante a la composición soluble en agua antes del secado. En determinadas realizaciones, la etapa de secado extrae

suficiente agua de manera que el contenido de agua en la composición farmacéutica es inferior a alrededor de 6 % en peso, alrededor de 5 % en peso, alrededor de 4 % en peso, alrededor de 3 % o alrededor de 2 % o alrededor de 1 % en peso. En determinadas realizaciones de los procesos y composiciones descritas en la presente memoria, la etapa de secado extrae una cantidad de agua de manera que el contenido de agua en el polvo sólido es inferior a 6 % o 5 % o 4 % o 3 % o, preferiblemente, inferior a 2 % en peso. El contenido de agua es normalmente bajo y el agua se adsorbe en la fase sólida durante la liofilización, es decir, el agua se puede retener mediante enlaces intermoleculares. En determinadas realizaciones, la composición soluble en agua comprende, además, un estabilizador, por ejemplo, metilcelulosa. En realizaciones preferidas de los procesos y composiciones descritos en la presente memoria, el medio hidrófobo es aceite de ricino o tricaprilato de glicerilo o tributirato de glicerilo o una combinación de estos y puede contener, además, ácido octanoico; en determinadas realizaciones, el medio hidrófobo comprende un compuesto alifático, olefínico, cíclico o aromático, un aceite mineral, una parafina, un ácido graso, tal como ácido octanoico, un monoglicérido, un diglicérido, un triglicérido, un éter o un éster, o una combinación de estos. En determinadas realizaciones de los procesos y composiciones descritos en la presente memoria, el triglicérido es un triglicérido de cadena larga, un triglicérido de cadena media, preferiblemente, tricaprilato de glicerilo o un triglicérido de cadena corta, preferiblemente, tributirato de glicerilo y el triglicérido de cadena larga es aceite de ricino o aceite de coco o una combinación de estos. En determinadas realizaciones de los procesos y composiciones descritos en la presente memoria, el medio hidrófobo comprende aceite de ricino o tricaprilato de glicerilo o tributirato de glicerilo o una combinación o mezcla de estos y puede comprender, además, ácido octanoico. En determinadas realizaciones de los procesos y composiciones descritos en la presente memoria, el medio hidrófobo comprende tricaprilato de glicerilo o un éster de bajo peso molecular, por ejemplo, isovalerato de etilo o acetato de butilo. En determinadas realizaciones de los procesos y composiciones descritos en la presente memoria, el principal componente en peso del medio hidrófobo es aceite de ricino y adicionalmente puede comprender tricaprilato de glicerilo. En determinadas realizaciones de los procesos y composiciones descritos en la presente memoria, el principal componente en peso del medio hidrófobo es tricaprilato de glicerilo y adicionalmente puede comprender aceite de ricino.

Una formulación básica se proporciona como una realización, en donde el medio hidrófobo consiste esencialmente en aceite de ricino, monooleato de glicerilo y tributirato de glicerilo; en una realización adicional de la formulación básica, la fracción hidrófila consiste esencialmente en agente terapéutico, PVP-12 y octanoato de sodio.

Una formulación específica se proporciona como una realización, en donde el medio hidrófobo consiste esencialmente en tricaprilato de glicerilo, aceite de ricino, monocaprilato de glicerilo y Tween 80 y la fracción hidrófila consiste esencialmente en agente terapéutico (p. ej., octreótido), PVP-12 y octanoato de sodio. Otra formulación específica se proporciona como una realización, en donde el medio hidrófobo comprende tricaprilato de glicerilo, aceite de ricino, monocaprilato de glicerilo y Tween 80 y la fracción hidrófila comprende agente terapéutico (p. ej., octreótido), PVP-12 y octanoato de sodio. En determinadas realizaciones, el medio hidrófobo consiste esencialmente en tricaprilato de glicerilo y en determinadas realizaciones contiene, adicionalmente, aceite de ricino y/o monocaprilato de glicerilo.

En determinadas realizaciones, la composición comprende una suspensión que consiste esencialmente en una mezcla de un medio hidrófobo y una forma sólida, en donde la forma sólida comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico y al menos una sal de un ácido graso de cadena media, y en donde la sal de ácido graso de cadena media está presente en la composición en una cantidad de 10 % o más en peso. En determinadas realizaciones, el medio hidrófobo consiste esencialmente en aceite de ricino, monooleato de glicerilo y tributirato de glicerilo; o el medio hidrófobo consiste esencialmente en tricaprilato de glicerilo y monocaprilato de glicerilo; o el medio hidrófobo consiste esencialmente en aceite de ricino, tricaprilato de glicerilo y monocaprilato de glicerilo. En determinadas realizaciones, el medio hidrófobo comprende un triglicérido y un monoglicérido, y en determinadas realizaciones específicas, el monoglicérido tiene el mismo radical ácido graso que el triglicérido. En algunas de estas realizaciones, el triglicérido es tricaprilato de glicerilo y el monoglicérido es monocaprilato de glicerilo. En determinadas realizaciones, la sal de ácido graso de cadena media en la composición soluble en agua tiene el mismo radical ácido graso que el monoglicérido de cadena media o que el triglicérido de cadena media o una combinación de estos. En algunas de estas realizaciones, la sal de ácido graso de cadena media es caprilato de sodio (octanoato de sodio) y el monoglicérido es monocaprilato de glicerilo y el triglicérido es tricaprilato de glicerilo.

Muchas de las composiciones descritas en la presente memoria comprenden una suspensión que comprende una mezcla de un medio hidrófobo y una forma sólida en donde la forma sólida comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico y al menos una sal de un ácido graso de cadena media, y en donde la sal de ácido graso de cadena media está presente en la composición en una cantidad de 10 % o más en peso. La forma sólida puede ser una partícula (p. ej., consiste esencialmente en partículas o consiste en partículas). La partícula se puede producir mediante liofilización o mediante granulación.

En una realización específica, la formulación consiste esencialmente en una suspensión que comprende una mezcla de un medio hidrófobo y una forma sólida en donde la forma sólida comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico y alrededor de 10-20 %, preferiblemente, 15 % de sal de ácido graso de cadena media,

- preferiblemente, octanoato de sodio y alrededor de 5-10 %, preferiblemente, 10 % de PVP- 12; y en donde el medio hidrófobo comprende alrededor de 20-80 %, preferiblemente, 30-70 % de triglicérido, preferiblemente, tricaprilato de glicerilo o tributirato de glicerilo o aceite de ricino o una mezcla de estos, alrededor de 3-10 % de tensioactivos, preferiblemente, alrededor de 6 %, preferiblemente, moncaprilato de glicerilo y Tween 80 y alrededor de 1 % de agua; en realizaciones específicas, el agente terapéutico está presente en una cantidad de menos de 33 %, o menos de 25 %, o menos de 10 %, o menos de 1 % o menos de 0,1 % . La forma sólida puede ser una partícula (p. ej., consiste esencialmente en partículas o consiste en partículas). La partícula se puede producir mediante liofilización o mediante granulación. En una realización específica, la forma sólida puede ser una partícula y se puede producir mediante liofilización o mediante granulación.
- 5
- 10 En una realización adicional, la formulación consiste esencialmente en una suspensión que comprende una mezcla de un medio hidrófobo y una forma sólida en donde la forma sólida comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico y alrededor de 10-20 %, preferiblemente, 15 % de sal de ácido graso de cadena media, preferiblemente, octanoato de sodio y alrededor de 5-10 %, preferiblemente, 10 % de PVP- 12; y en donde el medio hidrófobo comprende alrededor de 20-80 %, preferiblemente, 30-70 % de triglicérido de cadena media o corta, preferiblemente, tricaprilato de glicerilo o tributirato de glicerilo, alrededor de 0-50 %, preferiblemente 0-30 % de aceite de ricino, alrededor de 3-10 % de tensioactivos, preferiblemente, alrededor de 6 %, preferiblemente, moncaprilato de glicerilo y Tween 80 y alrededor de 1 % de agua; en realizaciones específicas, el agente terapéutico está presente en una cantidad de menos de 33 %, o menos de 25 %, o menos de 10 %, o menos de 1 % o menos de 0,1 % .
- 15
- 20 En una realización específica, la formulación consiste esencialmente en una suspensión que comprende una mezcla de un medio hidrófobo y una forma sólida en donde la forma sólida comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico y alrededor de 15 % de octanoato de sodio y alrededor de 10 % de PVP- 12; y en donde el medio hidrófobo comprende alrededor de 41 % de tricaprilato de glicerilo, alrededor de 27 % de aceite de ricino, alrededor de 4 % de moncaprilato de glicerilo y alrededor de 2 % de Tween 80, alrededor de 1 % de agua y 1 % o
- 25
- 30 En otra realización específica, la formulación consiste esencialmente en una suspensión que comprende una mezcla de un medio hidrófobo y una forma sólida, en donde la forma sólida comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico y alrededor de 15 % de octanoato de sodio y alrededor de 10 % de PVP- 12; y en donde el medio hidrófobo comprende alrededor de 68 % de tricaprilato de glicerilo, alrededor de 4 % de moncaprilato de glicerilo y alrededor de 2 % de Tween 80, alrededor de 15 % de octanoato de sodio, alrededor de 10 % PVP-12, alrededor de 1 % de agua y menos de 1 % de agente terapéutico; cuando el agente terapéutico es octreótido está presente a alrededor de 0,058 %.
- 35
- 40 Una realización es una composición que comprende una suspensión que comprende una mezcla de un medio hidrófobo y una forma sólida, en donde la forma sólida comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de octreótido y al menos una sal de un ácido graso de cadena media; en una realización adicional, la sal de ácido graso de cadena media está presente en la composición en una cantidad de 10 % o más en peso, preferiblemente 15 % en peso; en una realización adicional, la forma sólida comprende, además, un polímero formador de matrices. En una realización adicional, el polímero formador de matrices es dextrano o polivinilpirrolidona (PVP). En una realización específica, el polímero formador de matrices es polivinilpirrolidona y la polivinilpirrolidona está presente en la composición en una cantidad de alrededor de 2 % a alrededor de 20 % en peso, preferiblemente, alrededor de 10 % en peso. En una realización específica, la polivinilpirrolidona es PVP- 12 y/o la polivinilpirrolidona tiene un peso molecular de alrededor de 3000. En realizaciones específicas, el medio hidrófobo consiste esencialmente en tricaprilato de glicerilo y la forma sólida consiste adicionalmente en PVP-12 y octanoato de sodio. En realizaciones más específicas, el medio hidrófobo consiste adicionalmente en aceite de ricino o moncaprilato de glicerilo o una combinación de estos y un tensioactivo. En realizaciones específicas adicionales, el medio hidrófobo consiste en tricaprilato de glicerilo, moncaprilato de glicerilo y monooleato de polioxietilensorbitán (Tween 80). En una realización adicional, la forma sólida consiste esencialmente en octreótido, PVP-12 y octanoato de sodio. En una realización específica, la composición contiene alrededor de 41 % de tricaprilato de glicerilo, alrededor de 27 % de aceite de ricino, alrededor de 4 % de moncaprilato de glicerilo, alrededor de 2 % de Tween 80, alrededor de 15 % de octanoato de sodio, alrededor de 10 % de PVP- 12, alrededor de 1 % de agua y alrededor de 0,058 % de octreótido. En otra realización específica, la composición contiene alrededor de 68 % de tricaprilato de glicerilo, alrededor de 4 % de moncaprilato de glicerilo, alrededor de 2 % de Tween 80, alrededor de 15 % de octanoato de sodio, alrededor de 10 % de PVP- 12, alrededor de 1 % de agua y alrededor de 0,058 % de octreótido.
- 45
- 50
- 55 En todas las formulaciones mencionadas anteriormente, los porcentajes indicados son peso/peso y la forma sólida puede ser una partícula (p. ej., consiste esencialmente en partículas o consiste en partículas). Las partículas se pueden producir mediante liofilización o mediante granulación.

En condiciones de almacenamiento normales, el agente terapéutico dentro de las formulaciones de la invención es estable durante un período de tiempo extendido. El estado químico y físico de la formulación es estable. Luego de que se administra al intestino, el agente terapéutico está protegido contra el daño por el entorno del GI dado que las

formulaciones están basadas en aceite y, por lo tanto, se crea un entorno local separado en el intestino donde el agente terapéutico queda contenido en gotas de aceite, lo cual confiere estabilidad in vivo.

5 En determinadas realizaciones, el proceso produce una composición que consiste esencialmente en un agente terapéutico y una sal de ácido graso de cadena media y un medio hidrófobo. En realizaciones de la invención, el polvo sólido (forma sólida) consiste esencialmente en un agente terapéutico y una sal de ácido graso de cadena media. Realizaciones adicionales de la invención son composiciones farmacéuticas producidas mediante el proceso descrito en la presente memoria. En determinadas composiciones farmacéuticas el agente terapéutico es una proteína, un polipéptido, un péptido, un glicosaminoglicano, un polisacárido, una molécula pequeña o un polinucleótido y en realizaciones específicas, el agente terapéutico es insulina, hormona de crecimiento, hormona paratiroidea, teriparatida, interferón-alfa (IFN- $\alpha$ ), una heparina de bajo peso molecular, leuprolido, fondaparinux, octreótido, exenátido, terlipresina, vancomicina o gentamicina. Realizaciones específicas de la invención comprenden una forma de dosificación oral que comprende la composición farmacéutica, en particular, una forma de dosificación que tiene un recubrimiento entérico. Además, las realizaciones de la invención comprenden una cápsula que contiene las composiciones de la invención, y en diversas realizaciones, la cápsula es una cápsula de gel dura o de gel blanda, y en general, la cápsula tiene un recubrimiento entérico. Otras realizaciones de la invención comprenden una forma de dosificación rectal que comprende la composición farmacéutica, en particular, un supositorio o una forma de dosificación bucal. También se contempla un kit que comprende instrucciones y la forma de dosificación.

20 El agente terapéutico o sal de ácido graso de cadena media, o cualquier combinación del agente terapéutico y otros componentes, tales como estabilizadores proteicos, se pueden preparar en una disolución de una mezcla (p. ej., que forma una disolución acuosa o mezcla) y se pueden liofilizar juntos y luego suspender en un medio hidrófobo. Otros componentes de la composición también se pueden liofilizar opcionalmente o agregar durante la reconstitución de los materiales sólidos.

25 En algunas realizaciones, el agente terapéutico se solubiliza en una mezcla, por ejemplo, incluidos uno o más componentes adicionales tales como una sal de ácido graso de cadena media, un estabilizador y/o un tensioactivo, y el disolvente se extrae para proporcionar un polvo sólido resultante (forma sólida), que se suspende en un medio hidrófobo. En algunas realizaciones, se puede dar forma de partícula granulada al agente terapéutico y/o sal de ácido graso de cadena media, que luego se asocia con el medio hidrófobo (por ejemplo, se suspende en el medio hidrófobo o se recubre con el medio hidrófobo). En general, las composiciones descritas en la presente memoria están sustancialmente libres de «agentes fluidizantes de membrana» tales como alcoholes de cadena media.

30 Los «agentes fluidizantes de membrana» se definen como alcoholes de cadena media que tienen una longitud de cadena de carbono de 4 a 15 átomos de carbono (p. ej., incluidos 5 a 15, 5 a 12, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 átomos de carbono). Por ejemplo, un agente fluidizante de membrana puede ser un alcohol lineal (p. ej., saturado o insaturado), ramificado (p. ej., saturado o insaturado), cíclico (p. ej., saturado o insaturado) o aromático. Los ejemplos de alcoholes lineales adecuados incluyen, pero no se limitan a butanol, pentanol, hexanol, heptanol, octanol, nonanol, decanol, undecanol, dodecanol, tridecanol, tetradecanol y pentadecanol. Los ejemplos de alcoholes ramificados incluyen, pero no se limitan a, geraniol, farnesol, rodinol, citronelol. Un ejemplo de alcohol cíclico incluye, pero no se limita a, mentol, terpineol, mirtenol, perillol y alcohol. Los ejemplos de alcoholes aromáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcohol bencílico, ácido 4-hidroxicinámico, timol, estireno glicol y compuestos fenólicos. Los ejemplos de compuestos fenólicos incluyen, pero no se limitan a, fenol, m-cresol y m-clorocresol.

35 Si se desea, las composiciones farmacéuticas también pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes amortiguadores del pH y otras sustancias tales como, por ejemplo, acetato de sodio y oleato de trietanolamina.

45 En al menos una realización, un agente terapéutico, tal como una proteína, se pueden modificar químicamente para potenciar su semivida en la circulación. Por ejemplo, el agente terapéutico puede sufrir un proceso tal como pegilación.

50 En algunas realizaciones, el proceso para producir una composición farmacéutica que comprende preparar una composición soluble en agua que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico y una sal de ácido graso de cadena media, secar la composición soluble en agua para obtener un polvo sólido y disolver el polvo sólido en una disolución que consiste esencialmente en ácido octanoico, de esta manera se produce la composición farmacéutica, que es una disolución. En algunas realizaciones, la forma sólida puede ser una partícula (p. ej., consiste esencialmente en partículas o consiste en partículas). En algunas realizaciones, la partícula se puede producir mediante liofilización o mediante granulación. En algunas realizaciones de este proceso, el ácido octanoico está presente en la composición a un nivel de alrededor de 60 % a alrededor de 90 % o a un nivel de alrededor de 70 a alrededor de 85 %, preferiblemente alrededor de 78 %. En algunas realizaciones de este proceso, la sal de ácido graso es octanoato de sodio; en realizaciones adicionales de este proceso la sal de ácido graso de cadena media está presente en la composición en una cantidad de alrededor de 11 % a alrededor de 40% en peso o en una cantidad de alrededor de 11 % a alrededor de 28 % en peso o en una cantidad de alrededor de 15

% en peso. En algunas realizaciones de este proceso, la composición comprende, adicionalmente, un polímero formador de matrices y en realizaciones específicas de este proceso, el polímero formado de matrices es dextrano o polivinilpirrolidona (PVP); en realizaciones adicionales de este proceso la polivinilpirrolidona está presente en la composición en una cantidad de alrededor de 2 % a alrededor de 20% en peso o en una cantidad de alrededor de 5 % a alrededor de 15 % en peso o en una cantidad de alrededor de 10 % en peso. En determinadas realizaciones de este proceso, la polivinilpirrolidona es PVP- 12 y/o tiene un peso molecular de alrededor de 3000. La composición, además, puede incluir tensioactivos, tal como se describió anteriormente. Los productos farmacéuticos de estos procesos son realizaciones adicionales de la invención, p. ej., una composición que contiene ácido octanoico a un nivel de alrededor de 60 % a alrededor de 90 % o a un nivel de alrededor de 70 a alrededor de 85 %, preferiblemente alrededor de 78 %; sal de ácido graso, preferiblemente, octanoato de sodio, presente en la composición en una cantidad de alrededor de 11 % a alrededor de 40 % en peso o en una cantidad de alrededor de 11 % a alrededor de 28 % en peso o en una cantidad de alrededor de 15 % en peso; polímero formador de matrices, p. ej., polivinilpirrolidona, preferiblemente, PVP-12, presente en la composición en una cantidad de alrededor de 2 % a alrededor de 20 % en peso o preferiblemente, en una cantidad de alrededor de 5 % a alrededor de 15 % en peso, preferiblemente, en una cantidad de alrededor de 10 % en peso; y tensioactivos, tal como se describió anteriormente. También pueden tener pequeñas cantidades de otros constituyentes hidrófobos, tal como se describió anteriormente.

Cápsulas: Las composiciones farmacéuticas preferidas son formas de dosificación orales o supositorios. Las formas de dosificación de ejemplo incluyen gelatina o cápsulas vegetarianas como cápsulas de almidón hidroxipropilmetilcelulosa («HPMC»), con recubrimiento entérico que contienen el producto farmacéutico a granel. Las cápsulas que se pueden utilizar para encapsular las composiciones de la presente invención se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo, en *Pharmaceutical Capsules* editado por Podczeh and Jones, Pharmaceutical Press (2004) y *ie Hard gelatin capsules today - and tomorrow*, 2ª edición, Steggeman ed publicado por Capsugel Library (2002).

Formulaciones adicionales: Las composiciones de la invención se pueden formular utilizando métodos adicionales conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describen en las siguientes publicaciones: *Pharmaceutical Dosage Forms* Tomos 1-3, ed. Lieberman, Lachman and Schwartz, publicado por Marcel Dekker Inc, Nueva York (1989); *Water-insoluble Drug Formulation* 2ª edición, Liu, editor, publicado por CRC Press, Taylor and Francis Group (2008); *Therapeutic Peptides and Proteins: Formulation, Processing and Delivery Systems*, 2ª edición por Ajay K. Banga (autor) publicado por CRC Press , Taylor and Francis Group (2006); *Protein Formulation and Delivery*, 2ª edición, McNally and Hasted eds, publicado por Informa Healthcare USA Inc(2008); y *Advanced Drug Formulation to Optimize Therapeutic Outcomes*, Williams et al eds, publicado por Informa Healthcare USA (2008).

Las composiciones de la invención se pueden formular utilizando tecnología de micropartículas, por ejemplo, tal como se describe en *Microparticulate Oral Drug Delivery*, Gerbre-Selassie ed., publicado po Marcel Dekker Inc (1994) y en Dey et al, Multiparticulate Drug Delivery Systems for Controlled Release, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, septiembre de 2008; 7 (3): 1067-1075.

Uso de las composiciones en tratamiento: Las composiciones descritas en la presente memoria exhiben un suministro eficaz, entérico de una sustancia biológicamente activa inalterada (es decir, un agente terapéutico) y, por lo tanto, tienen muchos usos.

El octreótido se sintetizó por primera vez en 1979, y es un octapéptido que imita la somatostatina natural farmacológicamente, aunque es un inhibidor más potente de la hormona de crecimiento, glucagón e insulina que la hormona natural. El octreótido u otros análogos de la somatostatina se pueden administrar de acuerdo con una o más realizaciones de la invención para uso para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en un sujeto que padece un trastorno tal como acromegalia, motilidad anormal del GI, episodios de sofoco asociados con síndrome carcinoide, hipertensión portal, un tumor endócrino (tal como carcinoides, VIPoma), gastroparesis, diarrea, fuga pancreática o un pseudoquistes pancreático. La diarrea puede resultar de la radioterapia o se puede producir, por ejemplo, en sujetos con tumores secretores de péptido vasoactivo intestinal (VIPomas). Además, los pacientes que se someten a cirugía pancreática pueden padecer secreción de páncreas extrínseca y son vulnerables a desarrollar fuga pancreática o pseudoquistes que se pueden tratar con productos de octreótido de la invención. Algunas realizaciones preferidas se refieren a un método para tratar a un sujeto que tiene un trastorno tal como acromegalia, motilidad anormal del GI, episodios de sofoco asociados con síndrome carcinoide, hipertensión portal, un tumor endócrino (tal como carcinoides, VIPoma), gastroparesis, diarrea, fuga pancreática o un pseudoquistes pancreático, que comprende administrar al sujeto una composición de la invención, en donde el agente terapéutico es octreótido, en una cantidad suficiente para tratar el trastorno. Las formulaciones de octreótido de la invención también se pueden utilizar para profilaxis primaria y secundaria de hemorragia varicosa, que puede ser causada por la hipertensión portal; las varices pueden ser gástricas o esofágicas. Otros usos de las formulaciones de octreótido de la invención son el tratamiento del choque de origen hipovolémico (p. ej., hemorrágico) o vasodilatador (p. ej., séptico), síndrome hepatorenal (HRS), resucitación cardiopulmonar e hipotensión inducida por anestesia. Otros análogos de somatostatina se pueden utilizar en los métodos y composiciones en los que se utiliza octreótido.

Una realización de la invención se refiere a una composición de la invención para uso en el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad o trastorno, en donde se administra al sujeto una cantidad de la composición suficiente para tratar la afección. Otra realización de la invención se refiere al uso de un agente terapéutico en la fabricación de un medicamento mediante el proceso de la invención para el tratamiento de un trastorno.

5 El régimen de dosificación que utiliza los compuestos se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo y afección médica del paciente; la gravedad de la afección que se va a tratar, la vía de administración, la función renal o hepática del paciente y el compuesto particular o sal de este que se emplea. Un médico o veterinario con experiencia ordinaria puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener la evolución de la afección. Las dosificaciones  
10 orales de la presente invención, cuando se utilizan para los efectos indicados, se pueden proporcionar en forma de cápsulas que contienen 0,001, 0,0025, 0,005, 0,01, 0,025, 0,05, 0,1, 0,25, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0 o 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800 o 1000 mg de agente terapéutico.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosis única diaria o el total de la dosis diaria se puede administrar en dosis divididas en dos, tres, cuatro, cinco o seis veces al día. En algunas realizaciones, la  
15 composición se administra a una dosis diaria de alrededor de 0,01 a alrededor de 5000 mg/día, p. ej., se administra una vez al día (p. ej., en la mañana o antes de acostarse) o dos o más veces al día (p. ej., en la mañana y antes de acostarse).

Un producto representativo de la invención es una formulación basada en IFA que se administra oralmente como  
20 cápsulas con recubrimiento entérico: cada cápsula contiene el IFA coliofilizada con PVP-12 y octanoato de sodio, y suspendidos en un medio hidrófobo (lipófilo) que contiene: tricaprilato de glicerilo, monocaprilato de glicerilo y Tween 80; en otro producto representativo de la invención, el aceite de ricino está adicionalmente presente. Las composiciones descritas en la presente memoria se pueden administrar a un sujeto, es decir, un humano o un animal, para tratar al sujeto con una cantidad farmacológicamente o terapéuticamente eficaz de un agente  
25 terapéutico descritos en la presente memoria. El animal puede ser un mamífero, por ejemplo, un ratón, rata, cerdo, caballo, vaca u oveja. Tal como se usa en la presente memoria, el término «cantidad farmacológicamente o terapéuticamente eficaz» significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico (el agente terapéutico) que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que busca un investigador o un médico.

Las formulaciones de la invención posibilitan la incorporación del agente terapéutico en la formulación sin ninguna  
30 modificación química del agente terapéutico. Además, las formulaciones de la invención posibilitan una elevada flexibilidad en la carga del agente terapéutico. La capacidad de carga depende del agente terapéutico. A la fecha, no se han alcanzado los límites de la capacidad de carga; sin embargo, se ha logrado una carga de hasta 1,5 % p/p (polipéptidos) y 6 % p/p (moléculas pequeñas) y se contemplan cargas más altas de hasta 33 %. Finalmente, las formulaciones de la invención protegen a los compuestos de carga contra la inactivación en el entorno del GI debido,  
35 por ejemplo, a la degradación proteolítica y oxidación.

La función y ventajas de estas y otras realizaciones se entenderán de manera más completa a partir de los siguientes ejemplos. Estos ejemplos tienen el propósito de ilustrar y no se deben considerar como limitantes del alcance de los sistemas y métodos descritos en la presente memoria.

### EJEMPLOS

40 Ejemplo 1 (comparativo): Formulaciones

A. Composición de una formulación de insulina

La Tabla 1A presenta un ejemplo de una composición, según se describe en la presente memoria. Más específicamente, esta composición es una formulación de insulina. Se obtuvo insulina de Diosynth Biotechnology; octanoato de sodio y NaOH de Merck; MgCl<sub>2</sub>, MC400, Span40, lecitina y aceite de ricino de Spectrum; PVP-12 de  
45 BASF; isovalerato de etilo de Merck/Sigma; tributirato de glicerilo de Acros/Penta; y monooleato de glicerol de Abitec Corp.

Tabla 1A

	Ingrediente	% p/p
Fracción hidrófila	Insulina	0,417
	NaOH	0,029
	MgCl <sub>2</sub>	0,104
	PVP-12	2,083
	Octanoato de sodio	3,125
	Metilcelulosa	0,104
Medio hidrófobo	Aceite de ricino	52,858
	Tributirato de glicerilo	28,466
	Isovalerato de etilo	8,195
	Monooleato de glicerol	1,779
	Lecitina	1,893
	Span-40	0,946

5 B. Una formulación para leuprólido: La Tabla 1B presenta un ejemplo de una composición para un IFA (Ingrediente Farmacéutico Activo), según se describe en la presente memoria. Más específicamente, esta composición es una formulación de leuprólido.

Tabla 1B

	Ingrediente	% p/p
Fracción hidrófila	Leuprólido	0,072
	NaOH	0,038
	MgCl <sub>2</sub>	0,137
	PVP-12	2,740
	Octanoato de sodio	12,002
	Metilcelulosa	0,137
	Agua	0,605
Medio hidrófobo	Span-40	1,21
	Lecitina	2,43

	Ingrediente	% p/p
	Isovalerato de etilo	10,52
	Monooleato de glicerol	2,28
	Tributirato de glicerilo	23,74
	Aceite de ricino	44,09

C. Una formulación con una cantidad reducida de medio hidrófobo (50 % de medio hidrófobo)

5 La Tabla 1C presenta un ejemplo de una composición para un IFA, según se describe en la presente memoria. Más específicamente, esta composición es una formulación de para dextrano (FD4). El FD4 es dextrano etiquetado con FITC con un PM (siglas para «peso molecular») de 4,4kDa (Sigma, FD4) y este es el dextrano que se utilizó en todos los Ejemplos, a menos que se indique lo contrario. Esta formulación específica contiene aceite de coco (Sigma) en lugar de GTB (siglas en inglés para «tributirato de glicerilo»).

Tabla 1C

	Ingrediente	% p/p
Fracción hidrófila	Dextrano	0,939
	NaOH	0,001
	MgCl <sub>2</sub>	0,235
	PVP-12	4,693
	Octanoato de sodio	20,662
	Metilcelulosa	0,235
	Agua	1,071
Medio hidrófobo	Span-40	1,04
	Lecitina	2,08
	Isovalerato de etilo	9,01
	Monooleato de glicerol	1,95
	Aceite de coco	20,33
	Aceite de ricino	37,75

10 Las formulaciones indicadas anteriormente se utilizan para una amplia variedad de agentes terapéuticos y proporcionan una buena biodisponibilidad al compuesto de carga en los modelos de animales descritos más adelante.

15 Cabe señalar que la cantidad neta de agente terapéutico puede variar, según sea apropiado, en cualquiera de las formulaciones y pueden hacer variaciones menores en las formulaciones; por ejemplo NaOH no siempre se utiliza; se puede utilizar aceite de coco en lugar de tributirato de glicerilo; MgCl<sub>2</sub> no siempre se utiliza (p. ej. con hGH [siglas

en inglés para «hormona del crecimiento humana»] no se utiliza); todos los ingredientes se pueden sustituir, tal como se describió anteriormente en la memoria descriptiva.

Ejemplo 2 (comparativo): Representación esquemática de la producción de la formulación de insulina

5 La Figura 1 ilustra un método para producir una composición, según se describe en la presente memoria. Por ejemplo, este método se puede implementar para hacer las composiciones presentadas anteriormente en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3 (comparativo): La combinación de partículas sólidas que contienen octanoato de sodio y medio hidrófobo es fundamental para la actividad de permeación.

10 La Figura 2 presenta datos relacionados con los niveles de insulina en suero después de administración rectal a ratas. Se anestesió a las ratas y se administraron 100 µL de formulación de fármaco a granel que contenía una dosis de insulina de 328 µg/rata (9 UI/rata). Se recogieron muestras de sangre a los 0, 3, 6, 10, 15, 25, 30, 40, 60 y 90 minutos después de la administración y se preparó el suero para la determinación de la insulina humana mediante un kit de inmunoanálisis sin reactividad cruzada entre la rata y la insulina humana.

15 Los datos se presentan como MEDIA±DT (siglas para «desviación típica»), n=5. El panel izquierdo de la Figura 2 se relaciona con la administración de insulina humana con octanoato de sodio (Na-C8) o fracción hidrófila sólida suspendida en agua (partículas sólidas en agua). El panel derecho de la Figura 2 se relaciona con la administración de la formulación de insulina completa (partículas sólidas en medio hidrófobo). La Tabla 2, a continuación, presente un resumen de los valores AUC (siglas en inglés para «área bajo la curva») calculados a partir de las curvas de concentración con respecto al tiempo.

20 Tabla 2

Compuesto de prueba	AUC <sub>(0-∞)</sub>
Na-C8	5753 ± 3569
Partículas sólidas en agua	4083 ± 2569
Insulina en formulación (Partículas sólidas en medio hidrófobo).	280933 ± 78692

Los datos son MEDIA±DT

25 La exposición promedio (expresada por los valores de AUC) a la insulina después de la administración rectal de insulina-SCD fue alrededor de 50 veces más alta que la exposición después de la administración sin un medio hidrófobo. La exposición mínima se detectó en ratas a las que se les administró insulina con octanoato de sodio solo o como parte de las partículas sólidas de la fracción hidrófila (como se indica en el Ejemplo 1) suspendida en agua. Estos datos demuestran la sinergia entre el octanoato de sodio sólido y el medio hidrófobo.

Ejemplo 4 (comparativo): Absorción intestinal de insulina después de administración al GI de insulina a ratas

30 La Figura 3 presenta datos relacionados con los niveles de insulina en suero y niveles de glucosa en sangre después de administración rectal de disolución de insulina e insulina en formulación a ratas. Se anestesió a las ratas y se administraron 100 µL de artículo de prueba (insulina en formulación o insulina en PBS [siglas en inglés para «solución salina amortiguada con fosfato»]) que contenía una dosis de insulina de 328 µg/rata (9 UI/rata). Se recogieron muestras de sangre a los 0, 3, 6, 10, 15, 25, 30, 40, 60 y 90 minutos después de la administración. El nivel de glucosa se determinó de inmediato con un glucómetro y se preparó el suero para la determinación de la insulina humana mediante un kit de inmunoanálisis sin reactividad cruzada entre la rata y la insulina humana.

35 Los niveles de glucosa se presentan como el porcentaje a partir de los niveles iniciales medidos antes de la administración (tiempo 0). Los datos de la Figura 3 se presentan como MEDIA±DT, n=5.

40 Se presentan los niveles de insulina (panel izquierdo de la Figura 3) y glucosa (panel derecho de la Figura 3) después de administración rectal de insulina humana solubilizada en PBS (disolución de insulina) o incorporada en la formulación. Los niveles de insulina se elevaron rápidamente en el suero de rata después de la administración rectal de insulina en formulación. Los niveles máximos se midieron después de 6 minutos de la administración y se detectó una caída gradual hasta que se alcanzaron los niveles iniciales después de alrededor de 90 min de la administración. Esta elevación pronunciada y significativa en la insulina estuvo acompañada de una caída significativa en los niveles de glucosa que alcanzaron un promedio del 20 % de los niveles iniciales ya a los 30 min

después de la administración. En cambio, la administración rectal de insulina en PBS provocó solo una reducción muy ligera de la glucosa, que es idéntica a la observada tras el tratamiento con el testigo PBS solo.

Ejemplo 5 (comparativo): Absorción de insulina después de la administración rectal de insulina en formulación a ratas.

- 5 La Figura 4 presenta datos relacionados con cambios en las concentraciones de glucosa en sangre e insulina en suero tras la administración SC (subcutánea) de disolución de insulina (20 µg/rata) y administración rectal de insulina en formulación (328 µg/rata). Se recogieron muestras de sangre a los 0, 3, 6, 10, 15, 25, 30, 40, 60 y 90 minutos después de la administración rectal y a los 0, 15, 30, 45, 60, 90 min, 2, 3 y 4 horas después de la administración SC. La glucosa se determinó de inmediato con un glucómetro y la insulina mediante un kit de inmunoanálisis. Los niveles de glucosa se presentan como el porcentaje a partir de los niveles iniciales medidos antes de la administración (tiempo 0). Los datos de la Figura 4 se presentan como  $MEDIA \pm DT$ , n=5.

- 10 Se compararon los niveles de absorción de insulina de colon de rata después de la administración de la insulina en formulación con los niveles de absorción de insulina después de la administración SC. La exposición a la insulina se calculó a partir del área bajo la curva de concentración en suero con respecto al tiempo (AUC) y la actividad se calculó como la biodisponibilidad relativa (BDr), según la siguiente ecuación:

$$BDr = (AUC_{(0-\infty)} \text{ rectal} / AUC_{(0-\infty)} \text{ SC}) * (\text{dosis SC} / \text{dosis rectal})$$

La penetración de la insulina en el torrente sanguíneo se produce durante una estrecha ventana de tiempo, generalmente en alrededor de 10 minutos después de la administración rectal de la insulina en formulación. La elevación de la insulina en suero se produce de forma paralela a una caída de los niveles de glucosa en sangre.

- 20 A efectos de derivar la información sobre la biodisponibilidad de la insulina cuando la insulina formulada se presenta en el colon, se determinó la  $AUC_{(0-\infty)}$  para administración rectal y SC y el valor de BDr de insulina humana fue de  $29,4 \pm 3,4$  % con un coeficiente de varianza (CV) = 11,4 %.

- 25 Se llevó a cabo la administración rectal de diversas formulaciones que contenían insulina en cientos de animales. El ensayo se desarrolló y calificó adicionalmente como un bioensayo para respaldar el desarrollo de la plataforma y las pruebas de liberación de lotes con un intervalo lineal de 10 -200 µg/rata, repetibilidad de 39 % y precisión intermedia de 33 %.

La formulación de insulina descrita en la presente memoria se evaluó en cinco estudios diferentes utilizando un total de 25 ratas. La BDr fue de  $34,1 \pm 12,6$  % con CV de 28,9 %.

- 30 Ejemplo 6 (comparativo): Absorción de insulina después de administración intrayeyunal de insulina en formulación a ratas.

- El sitio objetivo de absorción de la plataforma administrada oralmente de la invención es, generalmente, el intestino delgado. Para evaluar la actividad de la formulación de insulina en el intestino de rata se sortearon dos grandes obstáculos: 1. No hay cápsulas con recubrimiento entérico disponibles para ratas y, por lo tanto, se necesita una derivación estomacal que permita la administración intrayeyunal directa. 2. La insulina se metaboliza en gran medida en el hígado; en humanos, el hígado secuestra el 50-80 % de la insulina endógena, secretada por las células  $\beta$  pancreáticas y, por lo tanto, no se puede detectar en la circulación sistémica. La insulina administrada a través de la vía intestinal (por medio de la formulación de insulina) imita la vía endógena de la insulina, donde el flujo sanguíneo intestinal se drena hacia la vena porta que conduce directamente hacia el hígado. Por lo tanto, para determinar la absorción de la insulina, se deben obtener muestras de sangre de la vena porta (circulación portal, antes del hígado) así como de la vena yugular (circulación sistémica, después del hígado).

- 35 Se desarrolló un modelo de rata especializado en el que se implantan quirúrgicamente tres cánulas diferentes en ratas anestesiadas: 1. Cánula yeyunal - derivación estomacal, permite la administración de la formulación de insulina, 2. Cánula en vena porta - toma de muestras de sangre antes del hígado, determina la insulina que cruza la pared del GI hacia la sangre, y 3. Cánula en vena yugular - para determinar los niveles sistémicos de insulina. Mediante el uso de este modelo, se determinó la biodisponibilidad (BDr) de la insulina en formulación.

- 45 La Figura 5 presenta datos a partir de un estudio representativo relacionado con los niveles de insulina en las circulaciones portal y sistémica después de la administración intrayeyunal de insulina testigo y formulación de insulina a ratas. Se anestesió a las ratas (8 ratas por grupo) y se expuso su yeyuno mediante cirugía abdominal. El yeyuno que contenía el asa intestinal se colocó sobre gaza y se mantuvo húmedo y completamente intacto a lo largo de todo el estudio. Una cánula temporal se insertó en el yeyuno y se administró insulina formulada. Se recogió sangre de las venas porta y yugular en los mismos puntos de tiempo, con aproximadamente 4 puntos de tiempo por

rata. El valor de la MEDIA±DT de cada punto de tiempo se utilizó para crear una curva de concentración en plasma con respecto al tiempo. Se determinó el AUC y se calculó la BDr.

- 5 Los niveles de insulina en las circulaciones portal y sistémica se elevaron considerablemente después de la administración intrayeyunal de insulina en formulación. A diferencia de la absorbancia de insulina mínima detectada cuando se administró la insulina testigo. La venta de absorción fue corta y los niveles de insulina alcanzaron un pico a los 6 minutos. Este perfil es similar al observado después de la administración rectal de la insulina formulada (ver más atrás). Se detectaron niveles de insulina más altos en la circulación portal en comparación con la sistémica, con una BDr de 10,1 % en comparación con 5,6 %, respectivamente.

Ejemplo 7 (comparativo): Formulaciones adicionales que comprenden diversos compuestos de carga

- 10 La Tabla 3A detalla los componentes de una gama de formulaciones de dextrano que se prepararon según se describe en los siguientes Ejemplos. Se obtuvo el caprato sódico de Fluka/Sigma, el aceite de oliva de Fluka, el ácido octanoico de Sigma y el aceite mineral de Acros.

Tabla 3A

	Carga	Dextrano							
	Formulación	A	B	C	D	E	F	G	H
	Ingrediente	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)
Fracción hidrófila	Carga	0,545	0,939	0,565	0,546	0,565	0,565	0,565	0,551
	NaOH	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
	MgCl <sub>2</sub>	0,136	0,235	0,141	0,156	0,141	0,141	0,141	0,138
	PVP-12	2,726	4,693	2,823	3,117	2,823	2,823	2,823	2,754
	Octanoato de sodio	12,001	20,662	-	-	9,002	9,002	9,002	12,125
	Caprato sódico	-	-	9,002	-	-	-	-	-
	MC 400	0,136	0,235	0,141	0,156	0,141	0,141	0,141	0,138
	Agua	0,622	1,071	0,507	0,159	0,507	0,507	0,507	0,661
Medio hidrófobo	Span40	1,21	1,04	1,25	1,38	1,25	1,25	1,25	-
	Lecitina	2,42	2,08	2,50	2,76	2,50	2,50	2,50	-
	Isovalerato de etilo	10,46	9,01	10,83	11,96	10,83	10,83	10,83	11,23
	Monooleato de glicerilo	2,27	1,95	2,35	2,60	2,35	2,35	2,35	-
	Tributirato de glicerilo	23,62	20,33	24,46	24,29	24,46	24,46	24,46	25,35
	Aceite de coco	-	-	-	-	-	-	-	-
	Aceite de ricino	43,86	37,75	45,42	45,07	45,42	-	-	47,08
Ácido octanoico	-	-	-	7,80	-	-	-	-	

ES 2 629 131 T3

	Carga	Dextrano							
	Formulación	A	B	C	D	E	F	G	H
	Ingrediente	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)
	Aceite mineral	-	-	-	-	-	45,42	-	-
	Aceite de oliva	-	-	-	-	-	-	45,42	-

La Tabla 3B detalla los componentes de una gama de formulaciones de acetato de teriparatida y leuprólido que se prepararon según se describe en los siguientes Ejemplos. La teriparatida se obtuvo de Novetide y el leuprólido se obtuvo de Bambio.

5 Tabla 3B

	Carga	Teriparatida		Leuprólido	
	Formulación	I	J	K	L
	Ingrediente	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)
Fracción hidrófila	Carga	0,118	0,118	0,050	0,050
	NaOH	-	-	0,040	0,04
	MgCl <sub>2</sub>	0,137	0,137	0,142	0,15
	PVP-12	2,740	2,740	2,838	2,99
	Octanoato de sodio	12,001	12,001	9,012	-
	Caprato sódico	-	-	-	4,48
	MC 400	0,137	0,137	0,142	0,15
	Agua	0,605	0,605	0,489	0,33
Medio hidrófobo	Span40	1,214	1,214	1,26	1,32
	Lecitina	2,428	2,428	2,52	2,65
	Isovalerato de etilo	10,515	10,515	10,89	11,46
	Monooleato de glicerilo	2,283	2,283	2,36	2,49
	Tributirato de glicerilo	23,740	-	24,59	25,87
	Aceite de coco	-	23,740	-	-
	Aceite de ricino	44,082	44,082	45,66	48,04

La Tabla 3C detalla los componentes de formulaciones de hGH que se prepararon según se describe en los siguientes Ejemplos. La hGH se obtuvo de PLR, Israel (GHP-24).

Tabla 3C

	Carga	hGH	
		O (% p/p)	P (% p/p)
Fracción hidrófila	Carga	0,298	0,303
	NaOH	-	-
	MgCl <sub>2</sub>	-	-
	PVP- 12	2,836	2,738
	Octanoato de sodio	9,006	12,007
	Caprato sódico	-	-
	MC 400	0,142	0,137
	Agua	0,492	0,607
Medio hidrófobo	Span40	1,257	1,213
	Lecitina	2,514	2,427
	Isovalerato de etilo	10,885	10,508
	Monooleato de glicerilo	2,363	2,281
	Tributirato de glicerilo	24,575	23,725
	Aceite de coco	-	-
	Aceite de ricino	45,633	44,054

5 El proceso de producción para todas estas formulaciones mencionadas anteriormente se describe esencialmente en la Figura 1 y en el Ejemplo 11.

Ejemplo 8 (comparativo): Efecto de dosis de octanoato de sodio incorporada a la formulación sobre la actividad de la formulación

10 El efecto de aumentar la cantidad de octanoato de sodio (Na-C8) en la formulación sobre la actividad de la formulación se evaluó utilizando formulaciones que contenían dextrano (PM promedio = 4,4 kDa, etiquetado con FITC) como compuesto de carga y dosis diferentes de Na-C8, a saber, la formulación A in la Tabla 3A (que contiene 12 % de octanoato de sodio en peso) y formulaciones de dextrano similares que contienen dosis diferentes de Na-C8: 9 %, 6 % y 3 %, respectivamente.

15 Para evaluar la actividad de estas formulaciones en el yeyuno de ratas no anestesiadas, se estableció un modelo de rata en el que se implantaron quirúrgicamente dos cánulas diferentes en ratas Sprague-Dowley macho.

1- Cánula yeyunal para desviar el estómago y permitir la administración directa de formulación al yeyuno.

2- Cánula en vena yugular para determinar los niveles sistémicos del dextrano administrado tras la administración yeyunal. Se deja que las ratas se recuperen durante 4 días antes del estudio y no se les provee alimento durante 18 horas antes del inicio del estudio.

5 La Figura 6 presenta datos de un estudio que determina la biodisponibilidad del dextrano etiquetado con FITC (4,4 kDa) en ratas no anestesiadas tras administración intrayeyunal de formulaciones que contienen cantidades diferentes de Na-C8 o dextrano etiquetado con FITC solubilizado con el Na-C8 en solución salina (testigo).

10 La biodisponibilidad de las diferentes formulaciones de dextrano y el testigo se evaluó al administrar las diferentes formulaciones directamente al yeyuno de ratas no anestesiadas y medir los niveles de dextrano en plasma a los 3, 6, 10, 25, 60 y 90 minutos después de la administración. Los niveles de dextrano en plasma tras la administración de dextrano en formulación o en solución salina se compararon con los niveles de dextrano en plasma después de administración intravenosa. Se determinaron los valores de exposición, el AUC (0-90), para la administración yeyunal e intravenosa y se calculó la biodisponibilidad absoluta (BDa) según la siguiente ecuación:

$$BDa = (AUC(0-90) \text{ yeyunal}) / (AUC(0-90) \text{ iv}) * (\text{dosis iv} / \text{dosis yeyunal}).$$

Los datos se presentan como Media ± DT (n≥5 ratas por grupo).

15 Los resultados muestran que aumentar la cantidad de Na-C8 incorporado en la formulación mejora la biodisponibilidad del dextrano en respuesta a la dosis, y se alcanza casi un 30 % de BDa al 12 % (p/p) de la dosis. El dextrano administrado con Na-C8 en dosis similares y suspendido en una solución salina (es decir, no formulado) exhibió una biodisponibilidad mucho más baja (~6 % > BDa). Otros resultados en respuesta a la dosis se muestran en el Ejemplo 26.

20 Ejemplo 9 (comparativo): Efecto de la relación entre fracción hidrófila/medio hidrófobo sobre la actividad de la formulación

25 Se evaluó el efecto de cambiar la relación (peso/peso) entre la fracción hidrófila y el medio hidrófobo sobre la actividad de la formulación utilizando formulaciones que contenían dextrano (PM promedio = 4,4 kDa, etiquetado con FITC) como carga (formulaciones A y B en la Tabla 3A). El modelo de ratas no anestesiadas in vivo descrito en el Ejemplo 8 se utilizó para comparar la actividad de las formulaciones descritas.

La Tabla 4 presenta los datos de biodisponibilidad tras la administración intrayeyunal de formulaciones que comprenden una relación diferente entre la fracción hidrófila y el medio hidrófobo.

Tabla 4

Carga	Formulación	Relación ponderal hidrófila/medio hidrófobo	entre	Modelo animal	Vía administración	de	N	% BDa ± DT
Dextrano	A	1 / 5,2		Rata no anestesiada	Yeyunal		17	28,0 ± 6,8
	B	1 / 2,6				19	24,8 ± 25	

30 Las formulaciones A y B se administraron directamente al yeyuno de ratas no anestesiadas y se midieron los niveles de dextrano en plasma a los 3, 6, 10, 25, 60 y 90 minutos después de la administración de la formulación. Los niveles de absorción de dextrano del yeyuno de rata tras la administración de dextrano en formulación se compararon con los niveles de dextrano absorbido después de administración intravenosa. Se determinaron los valores de exposición, el AUC (0-90), para la administración yeyunal e intravenosa y se determinó la biodisponibilidad absoluta (BDa) según la siguiente ecuación:

$$BDa = (AUC(0-90) \text{ yeyunal}) / (AUC(0-90) \text{ iv}) * (\text{dosis iv} / \text{dosis yeyunal}).$$

Los datos se presentan como Media ± DT (n≥5 ratas por grupo).

40 Los resultados muestran que cambiar la relación entre la fracción hidrófila y el medio hidrófobo en estas formulaciones con un % en peso bajo de agente terapéutico no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de la carga, lo cual proporciona una flexibilidad de carga para concebir formulaciones adicionales.

Ejemplo 10 (comparativo): Actividad de formulaciones que contienen diferentes compuestos de carga

A efectos de evaluar la capacidad de la plataforma de formulación, se evaluó la actividad de formulaciones que contienen tres compuestos de carga diferentes (IFA) en tres modelos animales diferentes: administración yeyunal a ratas no anestesiadas, administración rectal a ratas anestesiada y administración yeyunal a cerdos no anestesiados.

La Tabla 5 resume los resultados de experimentos representativos que evalúan la biodisponibilidad de formulaciones que contienen IFA diferentes en tres modelos animales diferentes descritos anteriormente.

Tabla 5

	IFA	Formulación	Modelo animal	Vía de administración	N	% BD	± DT
I	Teriparatida	I	Rata no anestesiada	Yeyunal	5	14,0**	±10,8
II		I	Cerdo no anestesiado	Yeyunal	5	15,0**	±9,3
III	Leuprólido	K	Rata no anestesiada	Yeyunal	4	10,1*	±7,5
IV	hGH	P	Rata anestesiada	Rectal	5	17,9**	±3,9
*		BD	absoluta	(comparada	con	IV)	
**		BD relativa (comparada con SC)					

5 A. Absorción de leuprólido después de administración yeyunal de leuprólido en formulación a ratas.

La Tabla 5-III presenta datos de un estudio representativo relacionado con el % de BDa de leuprólido tras la administración IV (intravenosa) de disolución de leuprólido (at 75 µg/Kg) y la administración yeyunal de leuprólido en formulación (a 450 µg/Kg; formulación K, Tabla 3B) a ratas no anestesiadas, tal como se describió anteriormente en el Ejemplo 8.

- 10 Se obtuvieron muestras de sangre de la vena yugular a los 3, 6, 10, 15, 25, 40, 60 y 90 minutos después de la administración yeyunal y a los 3, 10, 25, 40, 90 min, 2, 3,3 y 5 horas después de la administración IV, se preparó el plasma y se determinaron los niveles de leuprólido en cada muestra. Los niveles de leuprólido en la circulación sistémica se elevaron considerablemente después de la administración yeyunal de leuprólido en formulación. Los niveles en sangre de leuprólido llegaron a su pico 3 minutos después de la administración. La BDa promedio alcanzada después de la administración yeyunal de leuprólido en formulación se calculó como se describe en los Ejemplos anteriores y fue de 10,1 %. En un experimento con testigo, la administración yeyunal de leuprólido en PBS demostró una penetración insignificante en el torrente sanguíneo.

Se preparó una formulación de leuprólido similar que contenía 12 % de octanoato de sodio tal como se describe en la Tabla 1B; se evaluó en el modelo descrito anteriormente y exhibió la siguiente biodisponibilidad:

- 20 BDr (comparada con SC) = 21,1 % ± 12,0 (CV=57 %).

B. Absorción de teriparatida después de administración yeyunal de teriparatida en formulación a ratas.

- 25 La Tabla 5-I presenta datos de un estudio representativo relacionado con los perfiles de concentración-tiempo de teriparatida en plasma tras la administración SC de disolución de teriparatida (a 85 µg/formulación) y la administración yeyunal de teriparatida (teriparatida) en formulación (a 550 µg/Kg; formulación I, Tabla 3B) a ratas no anestesiadas, tal como se describió anteriormente en el Ejemplo 8. Se obtuvieron muestras de sangre de la vena yugular a los 3, 6, 10, 25, 60 y 90 minutos después de la administración yeyunal y a los 3, 10, 30, 60, 90 min, 2 y 3 horas después de la administración SC, se preparó el plasma y se determinaron los niveles de teriparatida en cada muestra. Los niveles de teriparatida en la circulación sistémica se elevaron considerablemente después de la administración yeyunal de teriparatida en formulación. Los niveles de teriparatida llegaron a su pico 3 minutos después de la administración. La BDr promedio alcanzada después de la administración yeyunal de teriparatida en formulación se calculó como se describe en los Ejemplos anteriores y fue de 14,0 %. En un experimento con testigo, la administración yeyunal de teriparatida en solución salina demostró penetración nula en el torrente sanguíneo.

C. Absorción de teriparatida después de administración yeyunal de teriparatida en formulación a cerdos.

- 35 La Tabla 5-II presenta datos de un estudio representativo relacionado con los perfiles de concentración-tiempo de teriparatida en plasma tras la administración SC de disolución de teriparatida (a 10,65 µg/Kg) y la administración yeyunal de teriparatida en formulación (a 100 µg/Kg; formulación I, Tabla 3B) a cerdos no anestesiados.

Se estableció un modelo de cerdos en el que se implantaron quirúrgicamente de forma permanente dos cánulas diferentes a cerdos domésticos hembra:

- 1- Cánula yeyunal para desviar el estómago y permitir la administración directa de formulación al yeyuno.

2- Cateterismo de vena yugular para determinar los niveles sistémicos de la carga administrada tras la administración yeyunal.

Se dejó que los cerdos se recuperasen durante 7 días antes del experimento y no se les proveyó alimento durante 18-20 horas antes del inicio del experimento.

- 5 Se obtuvieron muestras de sangre de la vena yugular a los 0, 3, 6, 10, 15, 25, 40, 60, 90 minutos, 2, 2,5 y 3 horas después de la administración yeyunal y a los 0, 3, 6, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 min, 2, 2,5, 3 y 4 horas después de la administración SC, se preparó el plasma y se determinaron los niveles de teriparatida en cada muestra. Los niveles de teriparatida en la circulación sistémica se elevaron considerablemente después de la administración yeyunal de teriparatida en formulación. Los niveles de teriparatida llegaron a su pico 10 minutos después de la administración.
- 10 La BDr promedio alcanzada después de la administración yeyunal de teriparatida en formulación se calculó como se describe en los Ejemplos anteriores y fue de 15,0 %.

Se llevó a cabo un experimento similar con cerdos utilizando dextrano (FD4, formulación A en la Table 3A) y se determinó que la biodisponibilidad promedio del dextrano fue de 20 % en cerdos en comparación con IV.

D. Absorción de hGH después de la administración rectal de hGH en formulación a ratas.

- 15 La Tabla 5-IV presenta datos de un estudio representativo relacionado con los perfiles de concentración-tiempo de hGH en plasma tras la administración SC de disolución de hGH (a 81 µg/Kg) y la administración rectal de hGH en formulación (a 800 µg/Kg; formulación P, Tabla 3C) a ratas no anestesiadas.

- 20 No se proveyó alimento a ratas Sprague-Dowley macho durante 18 horas antes del inicio del experimento. Se anestesió a las ratas mediante una disolución de ketamina:xilazina. La formulación (100 µL/rata) se administró rectalmente utilizando un venflon 14G. Se obtuvieron muestras de sangre de la vena yugular a los 3, 6, 10, 15, 40, 60 y 90 minutos después de la administración rectal y a los 15, 30, 45, 60, 90 min, 2, 3 y 4 horas después de la administración SC, se preparó el plasma y se determinaron los niveles de hGH en cada muestra. Los niveles de hGH en la circulación sistémica se elevaron considerablemente después de la administración rectal de hGH en formulación. Los niveles de hGH llegaron a su pico en 15 minutos. La BDr promedio alcanzada después de la administración rectal de hGH en formulación se calculó como se describe en los Ejemplos anteriores y fue de 17,9 %.
- 25 En un experimento aparte, se administró hGH al yeyuno y la BDa fue más baja. En un experimento con testigo, la administración rectal de hGH en PBS demostró penetración nula en el torrente sanguíneo.

Por lo tanto, los resultados presentados en la Tabla 5 demuestran que se obtuvo exposición sustancial para todos los compuestos de carga evaluados en todos los modelos animales evaluados.

- 30 Los resultados anteriores demuestran que las formulaciones descritas en la presente memoria permiten el suministro de una amplia gama de macromoléculas diferentes a través del epitelio intestinal en diferentes modelos animales.

Ejemplo 11 (comparativo): Proceso de producción detallado de una formulación de teriparatida

- 35 Producción de la fracción hidrófila: A 200 mL de agua se agregaron los siguientes ingredientes lentamente uno a uno (con 2-3 minutos de mezcla entre cada ingrediente): 172 mg de teriparatida, 200 mg de MgCl<sub>2</sub>, 4,0 g de PVP-12, 17,52 g de octanoato de sodio y 10,0 g de disolución acuosa de MC-400 al 2 %, preparada de la siguiente manera: se agregó 1 g de MC-400 en polvo a 50 mL de agua a 60±2 °C mientras se mezclaba. Después de 5 min de mezcla, el vaso de precipitados se transfirió a hielo hasta que se obtuvo una disolución transparente.

Después de la adición de la disolución de MC-400, la disolución se mezcló durante otros 5 min y luego se liofilizó durante alrededor de 24 h. Este procedimiento produjo alrededor de 22g de fracción hidrófila.

- 40 Producción del medio hidrófobo: Se disolvieron 2 g de Span 40, 4 g de lecitina y 3,8 g de GMO [silgas en inglés para «monooleato de glicerilo»] en 17,3 g de isovalerato de etilo mientras se mezclaba. A esta disolución se agregaron 39,1 g de GTB y 72,6 g de aceite de ricino. Este procedimiento produjo alrededor de 136-138 g de medio hidrófobo.

Producción del producto farmacéutico a granel: La mezcla de la fracción hidrófila y el medio hidrófobo se llevó a cabo a 20±2 °C.

- 45 Se agregaron 15,7 g de la fracción hidrófila lentamente durante la mezcla a 84,3 g de medio hidrófobo a 600±50 RPM. Después de la adición de toda la fracción hidrófila, la velocidad máxima se aumentó hasta 2000±200 RPM durante 2-10 min y posteriormente se aplicaron 4-8 ciclos de 15 min de mezcla a 600±50 RPM y 2 min de mezcla a 2000±200 RPM.

- 50 A continuación, se aplicó desgasificación al vacío de la siguiente manera: 5 min a 600 mBar, 5 min a 500 mBar y 30 - 120 min a 400 mBar. La suspensión resultante se vertió en una botella oscura de 100 mL y se almacenó a 2-8 °C. Esta es la formulación de teriparatida designada "I" descrita en la Tabla 3B.

Todas las otras formulaciones descritas en la presente memoria se produjeron mediante este método, variando los ingredientes y las cantidades de acuerdo con los detalles proporcionados en las Tablas relevantes (ver, por ejemplo, el Ejemplo 29). Un diagrama de este método (con insulina como carga) se muestra en la Figura 1.

Ejemplo 12 (comparativo): Efecto del aceite incorporado a la formulación sobre la actividad de la formulación

5 Se evaluó el efecto del tipo de aceite incorporado a la formulación (en el medio hidrófobo) sobre la actividad de la formulación. Se evaluaron formulaciones que contenían dextrano (PM promedio = 4,4 kDa, etiquetado con FITC) como compuesto de carga y diferentes tipos de aceites en el medio hidrófobo (formulaciones E, F y G en la Tabla 3A) en ratas.

10 Para evaluar la actividad de estas formulaciones en el yeyuno de ratas no anestesiadas, se estableció un modelo de rata en el que se implantaron quirúrgicamente dos cánulas diferentes en ratas Sprague-Dowley macho:

1- Cánula yeyunal para desviar el estómago y permitir la administración directa de formulación al yeyuno.

2- Cánula en vena yugular para determinar los niveles sistémicos del dextrano administrado tras la administración yeyunal.

15 Se deja que las ratas se recuperen durante 4 días antes del estudio y no se les provee alimento durante 18 horas antes del inicio del estudio.

La Tabla 6 presenta datos de un estudio en ratas no anestesiadas tras administración intrayeyunal de formulaciones que contienen diferentes aceites en el medio hidrófobo.

Tabla 6

Carga	Formulación	Aceite	N	% BDa ± DT
Dextrano	E	Aceite de ricino + GTB	14	19,8 ± 5,5
	F	Aceite mineral + GTB	5	12,2 ± 5,0
	G	Aceite de oliva + GTB	5	12,0 ± 9,9

20 Las formulaciones que contenían diferentes aceites se administraron directamente al yeyuno de ratas no anestesiadas y se midieron los niveles de dextrano en plasma a los 3, 6, 10, 25, 60 y 90 minutos después de la administración de la formulación. Los niveles de absorción de dextrano del yeyuno de rata tras la administración de dextrano en formulación se compararon con los niveles de dextrano absorbido después de administración intravenosa. Se determinaron los valores de exposición, el AUC (0-90), para la administración yeyunal e intravenosa y se determinó la biodisponibilidad absoluta (BDa) según la siguiente ecuación:

25  $BDa = (AUC(0-90) \text{ yeyunal}) / (AUC(0-90) \text{ iv}) * (\text{dosis iv} / \text{dosis yeyunal})$ . Los datos se presentan como Media ± DT (n≥5 ratas por grupo).

30 Se logró una biodisponibilidad similar cuando se incorporó dextrano a las formulaciones que contenían aceite de ricino o aceite de coco. También se obtuvo buena biodisponibilidad en el yeyuno de rata cuando se utilizó teriparatida como compuesto de carga utilizando las formulaciones I y J; estas formulaciones contienen aceite de ricino y GTB, y aceite de ricino y aceite de coco, respectivamente.

35 Los resultados mostraron que las formulaciones que contienen diferentes tipos de aceites en su medio hidrófobo son activas y permiten la penetración de la carga (dextrano, teriparatida) que lleva la formulación. Por lo tanto, los datos demostraron que todos los aceites evaluados permiten la biodisponibilidad de la carga llevada por la formulación. El aceite de ricino y el aceite de coco podrían ser superiores a los otros aceites evaluados.

Ejemplo 13 (comparativo): Preparación de una formulación que utiliza granulación en lugar de liofilización

Producción de la fracción hidrófila: A una bolsa de plástico se agregaron los siguientes ingredientes: 1,00 g de PVP-30, 6,70 g de octanoato de sodio y 13,00 g de monohidrato de lactosa como aglutinante. Después de 5 min de mezcla, todo el polvo se transfirió a un mortero y maja.

40 Se preparó una disolución acuosa de dextrano FD4 de la siguiente manera: Se disolvieron 0,42 g de dextrano en 1,2g de WFI (siglas en inglés para «agua para inyectables»). A continuación, se agregó toda la disolución de dextrano lentamente al polvo mientras se utilizaba agitación de bajo cizallamiento en un mortero y maja; la agitación llevó alrededor de 45 min. Luego, la mezcla se transfirió a una bandeja de liofilización y se secó en horno durante

alrededor de 20 h a 50 °C. Este procedimiento produjo alrededor de 20 g de fracción hidrófila, que era un granulado fino.

5 Producción del medio hidrófobo: Se disolvieron 2 g de Span 40, 4 g de lecitina y 3,8 g de GMO (siglas en inglés para «monooleato de glicerilo») en 17,3 g de isovalerato de etilo mientras se mezclaba. A esta disolución se agregaron 39,1 g de GTB y 72,6 g de aceite de ricino. Este procedimiento produjo alrededor de 136-138 g de medio hidrófobo.

Producción del producto farmacéutico a granel: La mezcla de la fracción hidrófila y el medio hidrófobo se llevó a cabo a 20±2 °C.

10 Se agregaron 19,00 g (29,58 % del BDP final) de la fracción hidrófila lentamente durante la mezcla a 45,23 g (70,42 % del BDP final) de medio hidrófobo a 600±50 RPM. Después de la adición de toda la fracción hidrófila, la velocidad máxima se aumentó hasta 2000±200 RPM durante 2-10 min y posteriormente se aplicaron 4-8 ciclos de 15 min de mezcla a 600±50 RPM y 2 min de mezcla a 2000±200 RPM.

A continuación, se aplicó desgasificación al vacío de la siguiente manera: 5 min a 600 mBar, 5 min a 500 mBar y 30 - 120 min a 400 mBar. La suspensión resultante se vertió en una botella oscura de 100 mL y se almacenó a 2-8 °C.

15 Estudio con ratas: La suspensión anterior se administró rectalmente a ratas, tal como se describió anteriormente, en los Ejemplos y los resultados fueron los siguientes: 35 % de BD, 12,9 % de DT. Otro lote de suspensión preparado mediante granulación, tal como se describió anteriormente, se preparó y administró al yeyuno de ratas, tal como se describió anteriormente, en los Ejemplos y los resultados fueron los siguientes: 21,8 % de BD, 4,0 % de DT. Se prepara una gama de formulaciones de manera similar utilizando granulación e incorporando una selección de agentes terapéuticos y variando la cantidad de octanoato de sodio.

20 Ejemplo 14 (comparativo): Selección de cápsulas

25 Se llevaron a cabo experimentos in vitro utilizando por separados tres tipos de disoluciones: el medio hidrófobo, tal como se describió en los Ejemplos anteriores, isovalerato de etilo solo e isovalerato de etilo que contenía 5 % de cada uno de los siguientes tensioactivos: lecitina, Span 40 y monooleato de glicerilo. Se cargaron 3 tipos de cápsulas sin sellar, de gelatina, almidón y HPMC, con cada una de estas disoluciones. Las cápsulas cargadas a continuación se mantuvieron in vitro durante 29 días a 22±2 °C, 30-50 % de humedad relativa. Las cápsulas de gelatina y HPMC proporcionaron los mejores resultados, a saber, no hubo deformación de la cápsula.

30 Se llevaron a cabo experimentos similares utilizando las mismas tres disoluciones y cápsulas de gelatina y HPMC. Las cápsulas se cargaron con las disoluciones, se sellaron (unieron) y luego se mantuvieron durante 8 días a 22±2 °C, 30-50 % de humedad relativa. Ambos tipos de cápsulas exhibieron estabilidad para las disoluciones evaluadas, es decir, no hubo fugas ni deformación de las cápsulas.

Ejemplo 15 (comparativo): Efecto de la variación del catión en la sal de ácido graso de cadena media.

35 Se prepararon formulaciones con dextrano (FD4) similares a la Formulación A de la Tabla 3A, excepto que el 12 % de octanoato de sodio (0,722M) se reemplazó por una molaridad igual de octanoato de litio o octanoato de potasio o octanoato de arginina (el último como modelo para una sal de amonio). Estas formulaciones módulos se muestran a continuación en la Tabla 7A.

Tabla 7A

Formulación, carga = dextrano		K-octanoato	Li-octanoato	Arg-octanoato
	Ingrediente	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)
Fracción hidrófila	IFA	0,545	0,546	0,546
	MgCl <sub>2</sub>	0,134	0,136	0,124
	PVP-12	2,673	2,722	2,475
	Octanoato de potasio	13,617	0,00	0,00
	Octanoato de litio	0,00	10,826	0,00

Formulación, carga = dextrano		K-octanoato	Li-octanoato	Arg-octanoato
	Ingrediente	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)
	Octanoato de arginina	0,00	0,00	22,989
	MC 400	0,134	0,136	0,124
	Agua	0,684	0,627	0,919
Medio hidrófobo	Span40	1,185	1,206	1,097
	Lecitina	2,369	2,412	2,193
	Isovalerato de etilo	10,26	10,45	9,50
	Monooleato de glicerilo	2,227	2,268	2,062
	Tributirato de glicerilo	23,16	23,58	21,44
	Aceite de ricino	43,01	43,79	39,82

Estas formulaciones se evaluaron cada una en el modelo yeyunal de rata descrito en el Ejemplo 8. Se obtuvieron los resultados y se calculó la biodisponibilidad. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 7B.

Tabla 7B

Sal de ácido graso de cadena media en formulación evaluada	N	% BD ± DT
Octanoato de sodio (Formulación A)	18	22,2 ± 10,8
Octanoato de litio	11	8,4 ± 3,8
Octanoato de potasio	10	7,9 ± 6,4
Octanoato de arginina	12	17,5 ± 7,4

5 La formulación A utilizada en el experimento anterior fue un lote diferente del usado en el Ejemplo 8, y, por lo tanto, los resultados de BD proporcionados aquí para la formulación A difieren ligeramente con respecto a los indicados en la Tabla 4.

10 Los resultados anteriores muestran que cuando se reemplazó el 12 % de octanoato de sodio en la formulación por una molaridad equivalente de octanoato de litio u octanoato de potasio, la formulación todavía exhibió biodisponibilidad, pero a un nivel inferior. La formulación con octanoato de arginina exhibió actividad similar a la formulación con 12 % de octanoato de sodio.

Ejemplo 16 (comparativo): Efecto de adición de alcoholes de cadena media (geraniol y octanol) al medio hidrófobo.

15 Se prepararon formulaciones que contienen geraniol (BASF) y octanol (Spectrum/MP), tal como se describió anteriormente, utilizando los ingredientes que se muestran a continuación en la Tabla 8. El dodecanoato de sodio se obtuvo de Spectrum/Acros.

20 Formulación Q - bajo % de sal de ácido graso de cadena media: Se preparó una formulación de dextrano (FD4) esencialmente como se describe en el Ejemplo 11, que contenía un total de 2,9 % de sal de ácido graso de cadena media - (octanoato de sodio al 1,042 % + dodecanoato de sodio al 1,869%) - y que también contenía geraniol y octanol en el medio hidrófobo, todo como se muestra en la Tabla 8, a continuación.

Formulación R - más de 10 % de sal de ácido graso de cadena media: Se preparó una formulación de dextrano esencialmente como se describe para la Formulación A, excepto que se agregaron geraniol y octanol al medio hidrófobo, todo como se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8

	Formulación, carga	Dextrano Q	Dextrano R
	Ingrediente	(% p/p)	(% p/p)
Fracción hidrófila	IFA	0,545	0,456
	NaOH	0,029	0,000
	MgCl <sub>2</sub>	0,104	0,114
	PVP-12	2,083	2,282
	Octanoato de sodio	1,042	10,046
	Dodecanoato de sodio	1,869	-
	MC 400	0,104	0,114
	Agua	0,231	0,521
Medio hidrófobo	Geraniol	9,148	8,39
	Octanol	8,627	7,92
	Span40	1,041	0,96
	Lecitina	2,081	1,91
	Isovalerato de etilo	9,012	8,27
	Monooleato de glicerilo	1,956	1,80
	Tributirato de glicerilo	21,825	20,03
	Aceite de ricino	40,532	37,20

5 Se evaluó la formulación Q (bajo % de sal AGCM) en el modelo intrayeyunal en rata descrito anteriormente y se calculó la biodisponibilidad: BDa= 4,4 %, DT= 3,8 (n=12).

10 Se evaluó la formulación R (más de 10 % de sal AGCM) en el modelo intrayeyunal en rata descrito anteriormente y se calculó la biodisponibilidad: BDa= 22,7 %. DT= 1,6 (n=6). La BD de estas formulaciones no difiere significativamente de las formulaciones similares, descritas en los Ejemplos anteriores, que no contienen geraniol.

Ejemplo 17 (comparativo): Formulaciones para gentamicina y para ARN

Se prepararon formulaciones para gentamicina y para ARN esencialmente como se describió en el Ejemplo 11, con los ingredientes del producto farmacéutico a granel, tal como se muestra a continuación en la Tabla 9. La gentamicina se obtuvo de Applichem y el ARN fue sal de sodio de ácido poliinosínico-policitídilico (Sigma).

15

Tabla 9A

	Formulación, IFA	Gentamicina	ARN
	Ingrediente	(% p/p)	(% p/p)
Fracción hidrófila	IFA	6,000	0,100
	NaOH	0,670	-
	MgCl <sub>2</sub>	0,127	0,137
	PVP-12	2,545	2,741
	Octanoato de sodio	12,026	12,001
	MC 400	0,127	0,137
	Agua	0,860	0,605
Medio hidrófobo	Span40	1,119	1,214
	Lecitina	2,238	2,429
	Isovalerato de etilo	9,69	10,52
	Monooleato de glicerilo	2,103	2,283
	Tributirato de glicerilo	21,88	23,74
	Aceite de ricino	40,62	44,09

5 La formulación de gentamicina se evaluó en el modelo yeyunal en rata descrito anteriormente y el modelo rectal en rata descrito anteriormente (por ejemplo, Ejemplos 4 y 5). La gentamicina se sometió a ensayo utilizando un inmunoanálisis (ELISA). Los resultados se muestran en la Tabla 9B, a continuación; se calcula el % de BD en comparación con la administración IV. Se formulaciones exhibieron que proporcionan biodisponibilidad a la gentamicina.

Tabla 9B

Carga	Formulación	VDA	N	% BD ± DT
Gentamicina	Como en Tabla 9A	yeyunal	6	12,9 ± 4,5
	Como en Tabla 9A	rectal	5	50,1 ± 5,8

10 De forma similar, la formulación de ARN de la Tabla 9A se evaluó en el modelo yeyunal en rata y el modelo rectal en rata descritos anteriormente. El ARN se somete a ensayo y se espera que la formulación proporcione biodisponibilidad al ARN.

Ejemplo 18 (comparativo): Efecto sobre la actividad de la formulación de los tensioactivos en el medio hidrófobo

Se evaluó el efecto de la extracción de los tensioactivos del medio hidrófobo sobre la actividad de la formulación utilizando formulaciones que contenían dextrano (PM promedio = 4,4 kDa, etiquetado con FITC) como carga (formulaciones A y H en la Tabla 3A).

5 La Tabla 10 presenta datos de un estudio en ratas no anestesiadas tras administración intrayeyunal de formulaciones con y sin tensioactivos (p. ej., Span40, lecitina, monooleato de glicerilo) en el medio hidrófobo.

Tabla 10

Carga	Formulación	Tensioactivos en el medio hidrófobo	N	% BDa ± DT
Dextrano	A	+	17	28,0 ± 6,8
	H	-	4	11,1 ± 8,2

10 Las formulaciones con y sin tensioactivos en el medio hidrófobo se administraron directamente al yeyuno de ratas no anestesiadas y se midieron los niveles de dextrano en plasma a los 3, 6, 10, 25, 60 y 90 minutos después de la administración de la formulación. Los niveles de absorción de dextrano del yeyuno de rata tras la administración de dextrano en formulación se compararon con los niveles de dextrano absorbido después de administración intravenosa.

15 Se determinaron los valores de exposición, el AUC (0-90), para la administración yeyunal e intravenosa y se determinó la biodisponibilidad absoluta (BDa) según la siguiente ecuación:  $BDa = (AUC(0-90) \text{ yeyunal}) / (AUC(0-90) \text{ iv}) * (\text{dosis iv} / \text{dosis yeyunal})$ . Los datos se presentan como Media de BDa ± DT.

Se logró una biodisponibilidad más baja cuando se incorporó dextrano en una formulación que no contenía tensioactivos en el medio hidrófobo (formulación H), en comparación con una formulación que contenía tensioactivos en el medio hidrófobo (formulación A). Los resultados demuestran que retirar los tensioactivos del medio hidrófobo afectar de forma adversa la actividad de la formulación.

20 Ejemplo 19: Efecto sobre la actividad de la formulación de la extracción del ácido graso de cadena media de la fracción hidrófila.

Se evaluó el efecto de la extracción de los ácidos grasos de cadena media (AGCM) de la fracción hidrófila sobre la actividad de la formulación utilizando formulaciones que contenían dextrano (PM promedio = 4,4 kDa, etiquetado con FITC) como carga.

25 La Tabla 11 presenta datos de un estudio en ratas no anestesiadas tras administración intrayeyunal de formulaciones con y sin octanoato de sodio en la fracción hidrófila (formulaciones A y D en la Tabla 3A, respectivamente).

Tabla 11

Carga	Formulación	AGCM en la fracción hidrófila	N	% BDa ± DT
Dextrano	A	+	17	28,0 ± 6,8
	D	-	5	0,6 ± 1,0

30 Las formulaciones descritas anteriormente se administraron directamente al yeyuno de ratas no anestesiadas y se midieron los niveles de dextrano en plasma a los 3, 6, 10, 25, 60 y 90 minutos después de la administración de la formulación. Los niveles de absorción de dextrano del yeyuno de rata tras la administración de dextrano en formulación se compararon con los niveles de dextrano absorbido después de administración intravenosa. Se determinaron los valores de exposición, el AUC (0-90), para la administración yeyunal e intravenosa y se determinó la biodisponibilidad absoluta (BDa) según la siguiente ecuación:

35  $BDa = (AUC(0-90) \text{ yeyunal}) / (AUC(0-90) \text{ iv}) * (\text{dosis iv} / \text{dosis yeyunal})$ . Los datos se presentan como Media de BDa ± DT.

Se logró una penetración insignificante del dextrano cuando se incorporó en una formulación que carecía de ácidos grasos de cadena media en la fracción hidrófila (formulación D, % BDa = 0,6 ± 1,0) en comparación con una

formulación que contenía octanoato de sodio al 12 % p/p en la fracción hidrófila (formulación A, % BDa= 28,0 ± 6,8). Los resultados demuestran que una formulación sin ácidos grasos de cadena media en la fracción hidrófila no es activa.

5 Se llevó a cabo un experimento similar utilizando octreótido como carga en la formulación mejorada (ver más adelante). La BDr fue de 0,11 % (CV = 158 %).

Ejemplo 20: Efecto de simplificar la formulación sobre la actividad de la formulación

10 Se evaluó el efecto de simplificar la formulación sobre la actividad de la formulación utilizando formulaciones que contenían dextrano (PM promedio = 4,4 kDa, etiquetado con FITC) u octreótido (Novetide) como carga. La formulación básica descrita en los Ejemplos anteriores (p. ej., las formulaciones designadas A, I y P) se simplificó al no agregar MgCl<sub>2</sub> ni MC 400 a la fracción hidrófila y al no agregar Span40, lecitina e isovalerato de etilo al medio hidrófobo. Hay un aumento concomitante en las cantidades de monooleato de glicerilo (tensioactivo) y tributirato de glicerilo agregadas al medio hidrófobo. Estas formulaciones se muestran en la Tabla 12A, a continuación. Estas formulaciones simplificadas no exhibieron precipitación visualmente, aunque las partículas se ven microscópicamente, es decir, son suspensiones estables.

15 Tabla 12A

	Formulación, IFA	Dextrano simplificado	Octreótido simplificado
	Ingrediente	(% p/p)	(% p/p)
Fracción hidrófila	IFA	0,545	0,058
	NaOH	0,001	0,000
	MgCl <sub>2</sub>	0,000	0,000
	PVP-12	2,735	2,750
	Octanoato de sodio	12,000	12,019
	MC 400	0,000	0,000
	Agua	0,611	0,593
Medio hidrófobo	Span40	0,00	0,000
	Lecitina	0,00	0,000
	Isovalerato de etilo	0,00	0,000
	Monooleato de glicerilo	5,91	5,947
	Tributirato de glicerilo	34,19	34,385
	Aceite de ricino	44,00	44,248

El proceso de producción para estas formulaciones simplificadas mencionadas anteriormente se describe esencialmente en la Figura 1 y en el Ejemplo 11 para las formulaciones básicas. La formulación de octreótido básica se muestran en la Tabla 12B, a continuación.

Tabla 12B

	Carga	Octreótido básica
	Formulación	M
	Ingrediente	(% p/p)
Fracción hidrófila (HFP)	Carga	0,058
	NaOH	0,000
	MgCl <sub>2</sub>	0,137
	PVP-12	2,742
	Octanoato de sodio	12,003
	MC 400	0,137
	Agua	0,603
Fracción hidrófoba (LFP)	Span40	1,215
	Lecitina	2,430
	Isovalerato de etilo	10,522
	Monooleato de glicerilo	2,284
	Tributirato de glicerilo	23,756
	Aceite de ricino	44,113

La Tabla 13 presenta datos de un estudio en ratas no anestesiadas tras administración intrayeyunal de dos formulaciones de dextrano diferentes - la formulación A de la Tabla 3A y la formulación simplificada que se muestra en la Tabla 12A.

5

Tabla 13

Carga	Formulación	N	AUC (0-60 min)/dosis/kg e.p. ± DT
Dextrano	A(básica)	28	67062 ± 27368
	Simplificada	12	63897 ± 24210

Los resultados anteriores muestran que se lograron valores de AUC similares cuando el dextrano se incorporó a una formulación que contenía la formulación básica (formulación A) en comparación con una formulación simplificada.

10 La Tabla 14, a continuación, presenta datos de un estudio en ratas no anestesiadas tras administración intrayeyunal de dos formulaciones de octreótido diferentes - la formulación básica que se muestra en la Tabla 12B y la formulación simplificada que se muestra en la Tabla 12A. Se obtuvieron los niveles de absorción de octreótido del yeyuno de rata tras la administración de octreótido en formulación básica y formulación simplificada. Se determinaron los valores de exposición, AUC (0-25).

Tabla 14

Carga	Formulación	N	AUC (0-25 min)/dosis/kg e.p. ± DT
Ocreótidio	Básica	13	2,8 ± 1,4
	Simplificada	13	2,3 ± 0,8

Los resultados anteriores en la Tabla 14 muestran que los valores de AUC fueron ligeramente inferiores cuando el ocreótidio se incorporó a una formulación simplificada en comparación con la formulación completa.

- 5 Ejemplo 21 (comparativo): Efecto de reemplazar el aceite de ricino por ácido octanoico sobre la actividad de la formulación.

10 Se evaluó efecto de reemplazar el aceite de ricino (y tributirato de glicerilo e isovalerato de etilo) por ácido octanoico (Aldrich) sobre la actividad de la formulación utilizando una formulación que contenía dextrano como carga. Se hizo de esta manera para mantener el motivo C8 en la formulación, es decir, se consideró que puede ser ventajoso tener ácido de C8 en el medio hidrófobo además de la sal de C8 en la fracción hidrófila.

15 También se evaluó el efecto de agregar ácido ricinoleico (Spectrum) al producir una formulación de dextrano que contenía ácido octanoico/ácido ricinoleico. Se eligió el ácido ricinoleico debido a que el principal componente triglicérido en el aceite de ricino está formado por ácido ricinoleico. Se prepararon tres formulaciones de dextrano como se muestran en la Tabla 15A, a continuación. La formulación de dextrano básica se preparó esencialmente como se describe en los Ejemplos anteriores. La formulación de dextrano y octanoico se preparó esencialmente, tal como se describió en los Ejemplos anteriores, pero en donde el aceite de ricino, el tributirato de glicerilo y el isovalerato de etilo se reemplazaron por ácido octanoico. Se halló que esta formulación es una disolución mediante análisis visual, pero no se llevó a cabo un análisis de solubilidad verdadera. Pareciera que el ácido octanoico a una concentración elevada (alrededor de 78 % de esta formulación) disuelve la fracción hidrófila sólida, y la PVP y el octanoato de sodio son solubles en ácido octanoico a concentración elevada. La formulación con ácido octanoico/ricinoleico de dextrano se preparó esencialmente, tal como se describió en los Ejemplos anteriores, pero en donde el aceite de ricino, el tributirato de glicerilo y el isovalerato de etilo se reemplazaron por una mezcla de ácido octanoico y ácido ricinoleico. Esta formulación era una suspensión, como es habitual para la mayoría de las formulaciones de la presente invención.

25 Tabla 15A

	Formulación, IFA	Dextrano básico	Dextrano/Ácido octanoico	Dextrano/Ácido ricinoleico/octanoico
	Ingrediente	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)
Fracción hidrófila	IFA	0,545	0,545	0,545
	NaOH	0,001	0,001	0,001
	MgCl <sub>2</sub>	0,136	0,136	0,136
	PVP-12	2,726	2,726	2,726
	Octanoato de sodio	12,001	12,002	12,002
	MC 400	0,136	0,136	0,136
	Agua	0,622	0,622	0,622
Medio	Span40	1,208	1,207	1,207

	Formulación, IFA	Dextrano básico	Dextrano/Ácido octanoico	Dextrano/Ácido ricinoleico/octanoico
	Ingrediente	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)
hidrófobo	Lecitina	2,416	2,414	2,414
	Isovalerato de etilo	10,46	0,00	0,00
	Monooleato de glicerilo	2,271	2,272	2,272
	Tributirato de glicerilo	23,62	0,00	0,00
	Aceite de ricino	43,86	0,00	0,00
	Ácido octanoico	0,000	77,94	23,38
	Ácido ricinoleico	0,000	0,00	46,76
	Octanoato de etilo	0,000	0,00	7,80

5 Las formulaciones descritas anteriormente en la Tabla 15A se administraron directamente al yeyuno de ratas no anestesiadas y se midieron los niveles de dextrano en plasma después de la administración de la formulación. Se determinaron los valores de exposición, AUC, para las diferentes formulaciones. Estos resultados se muestran a continuación en la Tabla 15B.

Tabla 15B

Carga	Formulación	N	AUC (0-60)/dosis/kg e.p. ± DT
Dextrano	Básica	12	72385 ± 37827
	Ácido octanoico	11	180824 ± 32778
	Ácido ricinoleico/octanoico	11	113204 ± 33057

10 Los resultados que se muestran más atrás en la Table 15B demuestran que la absorción de dextrano mejoró mucho (más de dos veces) en la formulación que contenía ácido octanoico. Además, la forma de la gráfica se modificó y se exhibió una liberación más lenta, pero más prolongada. Esto puede ser ventajoso dado que permite que el IFA actúe de forma más prolongada en el cuerpo. Los resultados para dextrano con ácido ricinoleico/octanoico exhibieron menos actividad que la formulación con ácido octanoico, pero aun así fueron mejores con respecto a la formulación básica.

15 Dado que las formulaciones de ácido octanoico y ácido ricinoleico/octanoico exhibieron actividad elevada, se prepararon formulaciones similares con exenátido como carga. Se produjeron tres formulaciones de exenátido como se muestran en la Tabla 16A, a continuación. La formulación de exenátido básica se preparó esencialmente como se describe en los Ejemplos anteriores. La formulación de exenátido/octanoico se preparó esencialmente tal como se describió en los Ejemplos anteriores, pero en donde el aceite de ricino, el tributirato de glicerilo y el isovalerato de etilo se reemplazaron por ácido octanoico. Se halló que esta formulación que contiene alrededor de 78 % de ácido octanoico es una disolución mediante análisis visual, tal como la formulación de dextrano similar mencionada anteriormente. La formulación con ácido octanoico/ricinoleico de exenátido se preparó esencialmente, tal como se describió en los Ejemplos anteriores, pero en donde el aceite de ricino, el tributirato de glicerilo y el isovalerato de etilo se reemplazaron por una mezcla de ácido octanoico y ácido ricinoleico.

Tabla 16A

	Formulación, IFA	Exenátido básica	Exenátido/Ácido octanoico	Exenátido/Ácido ricinoleico/octanoico
	Ingrediente	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)
Fracción hidrófila	IFA	0,055	0,055	0,055
	NaOH	0,000	0,000	0,000
	MgCl <sub>2</sub>	0,137	0,137	0,137
	PVP-12	2,742	2,742	2,742
	Octanoato de sodio	12,003	12,003	12,003
	MC 400	0,137	0,137	0,137
	Agua	0,603	0,603	0,603
Medio hidrófobo	Span40	1,213	1,214	1,214
	Lecitina	2,434	2,429	2,429
	Isovalerato de etilo	10,522	0,000	0,000
	Monooleato de glicerilo	2,283	2,285	2,285
	Tributirato de glicerilo	23,759	0,000	0,000
	Aceite de ricino	44,112	0,000	0,000
	Ácido octanoico	0,000	78,395	47,035
	Ácido ricinoleico	0,000	0,000	23,518
	Octanoato de etilo	0,000	0,000	7,842

5 Las formulaciones descritas anteriormente en la Tabla 16A se administraron directamente al yeyuno de ratas no anestesiadas y se midieron los niveles de exenátido en plasma después de la administración de la formulación. Se determinaron los valores de exposición, AUC, para las diferentes formulaciones. Estos resultados se muestran a continuación en la Tabla 16B.

Tabla 16B

Carga	Formulación	N	AUC (0-90) ± DT	% BD ± DT
Exenátido	Básica	10	1961 ± 1791	8,8 ± 8,2
	Ácido octanoico	11	612 ± 350 [AUC (0-180) ± DT]	3,1 ± 1,8

Carga	Formulación	N	AUC (0-90) ± DT	% BD ± DT
	Ácido ricinoleico/octanoico	9	476 ± 321	2,2 ± 1,5

Los resultados que se muestran más atrás en la Table 16B demuestran que la formulación de exenátido que contenía ácido octanoico exhibió biodisponibilidad, pero la absorción de exenátido se redujo en comparación con la formulación básica. La forma de la gráfica se modificó y se exhibió una liberación más lenta, pero más prolongada, como en el caso de la formulación de dextrano con ácido octanoico mencionada anteriormente; este perfil PK prolongado puede ser ventajoso. Cabe señalar que en el caso de la formulación con ácido octanoico, se utilizó el AUC 0-180 min para los cálculos de BD debido al perfil PK prolongado. La formulación de exenátido con ácido ricinoleico/octanoico exhibió una biodisponibilidad incluso más baja que la de la formulación con ácido octanoico.

Ejemplo 22: Respuesta a la dosis para ácido octanoico.

- 10 A. Formulaciones de octreótido: Se evaluó el efecto de variar la cantidad de ácido octanoico sobre la actividad de la formulación utilizando formulaciones que contenían octreótido como carga. Se prepararon cuatro formulaciones de octreótido utilizando 0 %, 5 %, 10 % o 15 % de ácido octanoico, tal como se muestra en la Tabla 17 a continuación. Las formulaciones son formulaciones de octreótido básicas preparadas esencialmente tal como se describió anteriormente, en donde la cantidad de ácido octanoico varía, según se describe y la cantidad de otros ingredientes
- 15 en el medio hidrófobo (isovalerato de etilo y tributirato de glicerilo) se reduce concomitantemente. (En estas formulaciones la fracción hidrófila se simplificó para omitir MgCl<sub>2</sub> y MC400.)

Tabla 17

	Formulación, IFA	Octreótido 0 % de Octanoico	Octreótido 5 % de Octanoico	Octreótido 10 % de Octanoico	Octreótido 15 % de Octanoico
	Ingrediente	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)
Fracción hidrófila	IFA	0,058	0,057	0,057	0,057
	PVP- 12	2,750	2,750	2,750	2,750
	Octanoato de sodio	12,019	12,034	12,034	12,034
	Agua	0,593	0,594	0,594	0,594
Medio hidrófobo	Span40	1,217	1,219	1,219	1,219
	Lecitina	2,441	2,437	2,437	2,437
	Isovalerato de etilo	10,554	0	0	0
	Ácido octanoico	0	5,053	10,553	15,021
	Monooleato de glicerilo	2,290	2,291	2,291	2,291
	Tributirato de glicerilo	23,832	29,325	23,825	19,357
	Aceite de ricino	44,246	44,241	44,241	44,241

B. Formulaciones de exenátido: Se evaluó el efecto de variar la cantidad de ácido octanoico sobre la actividad de la

formulación utilizando formulaciones que contenían exenátido como carga. Se prepararon cinco formulaciones de exenátido utilizando 0%, 10 %, 15 %, 20 % o 35 % de ácido octanoico, tal como se muestra en la Tabla 18 a continuación. Las formulaciones son formulaciones de exenátido básicas preparadas esencialmente tal como se describió anteriormente, en donde la cantidad de ácido octanoico varía, según se describe y la cantidad de otros ingredientes en el medio hidrófobo (isovalerato de etilo y tributirato de glicerilo) se reduce concomitantemente.

5

Tabla 18

	Formulación, IFA	Exenátido 0 % de Octanoico	Exenátido 10 % de Octanoico	Exenátido 15 % de Octanoico	Exenátido 20 % de Octanoico	Exenátido 35 % de Octanoico
	Ingrediente	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)
Fracción hidrófila	IFA	0,055	0,055	0,055	0,055	0,055
	MgCl <sub>2</sub>	0,137	0,137	0,137	0,137	0,137
	PVP- 12	2,742	2,742	2,742	2,742	2,742
	Octanoato de sodio	12,003	12,003	12,003	12,003	12,003
	MC 400	0,137	0,137	0,137	0,137	0,137
	Agua	0,603	0,603	0,603	0,603	0,603
Medio hidrófobo	Span40	1,213	1,213	1,213	1,213	1,213
	Lecitina	2,434	2,434	2,434	2,434	2,434
	Isovalerato de etilo	10,522	0	0	0	0
	Ácido octanoico	0	10,522	15,081	20,085	34,282
	Monooleato de glicerilo	2,283	2,283	2,283	2,283	2,283
	Tributirato de glicerilo	23,759	23,759	19,201	14,197	0,000
	Aceite de ricino	44,112	44,112	44,112	44,112	44,112

Las formulaciones descritas anteriormente en las Tablas 17 y 18 se administraron directamente al yeyuno de ratas no anestesiadas y se midieron los niveles de octreótido o exenátido en plasma después de la administración de la formulación. Se determinaron los valores de exposición, AUC, para las diferentes formulaciones. Estos resultados se muestran a continuación en la Tabla 19.

10

Tabla 19

Carga	Formulación	N	AUC (0-60)/dosis/kg e.p. ± DT
Octreótido	Básica	14	2,8 ± 1,0
	Básica 5 % de Ácido octanoico	12	2,7 ± 1,2

Carga	Formulación	N	AUC (0-60)/dosis/kg e.p. ± DT
	Básica 10 % de Ácido octanoico	12	3,2 ± 1,2
	Básica 15 % de Ácido octanoico	12	4,5 ± 2,3
Exenátido	Básica	10	3,9 ± 3,8
	Básica, 10 % de Ácido octanoico	15	4,6 ± 2,8
	Básica, 15 % de Ácido octanoico	6	3,0 ± 1,8
	Básica, 20 % de Ácido octanoico	5	2,2 ± 0,5
	Básica, 35 % de Ácido octanoico	6	1,9 ± 0,7

5 Los resultados que se muestran más atrás en la Tabla 19 demuestran que la formulación de octreótido exhibe una actividad aumentada en comparación con la formulación básica a medida que se aumenta la cantidad de ácido octanoico hasta una 15 % (la cantidad máxima evaluada). Además, los resultados que se muestran más atrás en la Tabla 19 demuestran que la formulación de exenátido exhibe una actividad aumentada en comparación con la formulación básica a medida que se aumenta la cantidad de ácido octanoico hasta una 15 % y la actividad disminuye a niveles más elevados de ácido octanoico.

Ejemplo 23: Efecto de diferentes sales de ácido graso de cadena media.

10 A. Sebacato de sodio (sal disódica de ácido decanodioico): Se evaluó el efecto de reemplazar octanoato de sodio por sebacato de sodio sobre la actividad de la formulación (sal disódica de C10) en una formulación de dextrano. El sebacato de sodio se preparó in situ a partir de ácido sebácico (Aldrich) e hidróxido de sodio. La formulación producida se describe en la Tabla 20, a continuación. La formulación se preparó esencialmente, tal como se describió anteriormente, pero el octanoato de sodio al 12 % se reemplazó por sebacato de sodio, a la misma concentración molar que el octanoato de sodio, es decir, se utilizó una cantidad equimolar de sebacato de sodio (a saber, 0,72M).

Tabla 20

	Formulación, IFA	Dextrano Na-Sebacato
	Ingrediente	(%p/p)
Fracción hidrófila	IFA	0,545
	NaOH	0,000
	MgCl <sub>2</sub>	0,129
	PVP-12	2,589
	Sebacato de sodio	16,190
	MC 400	0,129
	Agua	0,783
Medio hidrófobo	Span40	1,147

	Formulación, IFA	Dextrano Na-Sebacato
	Ingrediente	(%p/p)
	Lecitina	2,295
	Isovalerato de etilo	9,94
	Monooleato de glicerilo	2,157
	Tributirato de glicerilo	22,44
	Aceite de ricino	41,66

5 La formulación descrita anteriormente en la Tabla 20 se administró directamente al yeyuno de ratas no anestesiadas y se midieron los niveles de dextrano en plasma después de la administración de la formulación. Se determinó el valor de exposición, AUC, para la formulación y se comparó con una formulación similar preparada con octanoato de sodio. Estos resultados se muestran a continuación en la Tabla 21.

Tabla 21

Carga	Formulación	N	AUC (0-60)/dosis/kg e.p. ± DT
Dextrano	Con Na-octanoato	12	72385 ± 37827
	Con Na-Sebacato	9	18691 ± 11887

10 Los resultados que se muestran en la Tabla 21 demuestran que la formulación de dextrano que contenía sebacato de sodio exhibió actividad, pero la absorción de dextrano se redujo en comparación con la formulación que contenía una cantidad equimolar de octanoato de sodio.

B. Suberato monosódico o suberato disódico

Se prepararon formulaciones que contenían octreótido, en donde el octanoato de sodio al 12 % se reemplazó por una cantidad equimolar (0,72M) de suberato monosódico o suberato disódico, que son sales de C8. Estas sales de sodio se prepararon in situ a partir de ácido subérico (Tokyo Chemical Industry Co.) e hidróxido de sodio.

15 Tabla 22A

	Formulación, IFA	Octreótido/Suberato monosódico (0,72M)	Octreótido/Suberato disódico (0,72M)
	Ingrediente	(% p/p)	(% p/p)
Fracción hidrófila	IFA	0,058	0,059
	PVP-12	2,650	2,620
	Suberato monosódico	15,087	0
	Suberato disódico	0	15,996
	Agua	0,712	0,747

	Formulación, IFA	Octreótido/Suberato monosódico (0,72M)	Octreótido/Suberato disódico (0,72M)
	Ingrediente	(% p/p)	(% p/p)
Medio hidrófobo	Span40	1,173	1,159
	Lecitina	2,352	2,325
	Isovalerato de etilo	10,169	10,055
	Monooleato de glicerilo	2,206	2,181
	Tributirato de glicerilo	22,962	22,704
	Aceite de ricino	42,632	42,152

Las formulaciones descritas anteriormente en la Tabla 22 se administraron directamente al yeyuno de ratas no anestesiadas y se miden los niveles de octreótido en plasma después de la administración de la formulación. Se determinan los valores de exposición, AUC, para las formulaciones y se comparan con una formulación similar preparada con octanoato de sodio.

5

C. Sal de ácido geránico

Se prepararon dos formulaciones que contenían octreótido esencialmente tal como se describió anteriormente en donde el octanoato de sodio al 12 % se reemplazó por sal sódica de ácido geránico al 18 % (0,95M) y sal sódica de ácido geránico al 14,6 % (0,77M), que es ácido 3,7-dimetil-2,6-octadienoico (obtenido de SAFC.). Las formulaciones producidas se describen en la Tabla 22B, a continuación.

10

Tabla 22B

	Formulación, IFA	Octreótido/NaGeranato A	Octreótido/NaGeranato B
	Ingrediente	(% p/p)	(% p/p)
Fracción hidrófila	IFA	0,057	0,057
	NaOH	0	0,543
	PVP 12	10,006	9,833
	Geranato de sodio	18,053	14,625
	Agua	1,183	1,084
Medio hidrófobo	Tween 80	2,001	1,970
	Monocaprilato de glicerilo	4,001	3,923
	Tricaprilato de glicerilo	63,235	65,927
	Aceite de ricino	0,000	0

Las formulaciones descritas anteriormente en la Tabla 22B se administraron directamente al yeyuno de ratas no

anestesiadas y se midieron los niveles de octreótido en plasma después de la administración de la formulación. Se determinaron los valores de exposición, AUC, para las formulaciones y se compararon con una formulación similar preparada con octanoato de sodio. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 22C y demuestran que la formulación con geranato de sodio al 18 % tuvo una actividad similar que la formulación con octanoato de sodio al 12 %, y la formulación con geranato de sodio al 14,6 % tuvo una actividad aumentada.

5

Tabla 22C

Carga	Formulación	N	AUC (0-60)/dosis/kg e.p. ± DT
Octreótido	Geranato de sodio A	9	4,48 ± 1,79
	Geranato de sodio B	9	6,33 ± 2,1
	Mejorada	9	4,38 ± 1,66

Ejemplo 24: Efecto de PVP (polivinilpirrolidona) sobre la actividad de la formulación

Se evaluó el efecto de reemplazar PVP-12 por manitol (Sigma) sobre la actividad de la formulación utilizando formulaciones que contenían exenátido como carga. Se entendió que en la técnica PVP-12 es un estabilizador y que podría reemplazarse en la formulación por otro estabilizador como manitol. Se preparó formulación que se muestra en la Tabla 23 a continuación. Esta formulación es una formulación de exenátido básica preparada esencialmente tal como se describió anteriormente, pero en donde PVP-12 se reemplaza por manitol.

10

Tabla 23

	Formulación, IFA	Exenátido/Manitol
	Ingrediente	(% p/p)
Fracción hidrófila	IFA	0,055
	MgCl <sub>2</sub>	0,137
	Manitol	2,742
	Octanoato de sodio	12,003
	MC 400	0,137
	Agua	0,603
Medio hidrófobo	Span40	1,213
	Lecitina	2,434
	Isovalerato de etilo	10,522
	Monooleato de glicerilo	2,283
	Tributirato de glicerilo	23,759
	Aceite de ricino	44,112

15

La formulación descrita anteriormente en la Tabla 23 se administró directamente al ayuno de ratas no anestesiadas

y se midieron los niveles de exenátido en plasma después de la administración de la formulación. Se determinaron los valores de exposición, AUC, para la formulación en comparación con la formulación básica. Estos resultados se muestran a continuación en la Tabla 24.

Tabla 24

Carga	Formulación	N	AUC (0-60)/dosis/kg e.p. ± DT
Exenátido	Básica	10	3,9 ± 3,8
	Manitol en lugar de PVP-12	6	1,6 ± 1,7

5 Los resultados que se muestran más atrás en la Tabla 24 demuestran el resultado sorprendente e inesperado de que la formulación de exenátido sin PVP-12 tuvo una actividad considerablemente reducida en comparación con la formulación básica. Por lo tanto, se decidió investigar adicionalmente el efecto de PVP sobre la biodisponibilidad.

10 Se evaluó el efecto de variar el peso molecular de PVP sobre la actividad de la formulación utilizando formulaciones que contenían exenátido como carga. Se prepararon tres formulaciones de exenátido utilizando PVP-12, PVP- 17 o PVP- 25 (todas obtenidas de BASF). PVP- 12, PVP- 17 y PVP- 25 son todos polímeros de polivinilpirrolidona; los pesos moleculares promedio son de alrededor de 2500-3000, 10000 y 30000, respectivamente. Las formulaciones son formulaciones de exenátido básicas preparadas esencialmente tal como se describió anteriormente, en donde la PVP varía, según se describe y en donde la fracción hidrófila se simplificó para omitir  $MgCl_2$  y MC400.

15 Tabla 25

	Formulación, IFA	Exenátido PVP-12/17/25
	Ingrediente	(%p/p)
Fracción hidrófila	IFA	0,022
	PVP 12/ 17/ 25	2,752
	Octanoato de sodio	12,005
	Agua	0,602
Medio hidrófobo	Span40	1,218
	Lecitina	2,442
	Isovalerato de etilo	10,561
	Monooleato de glicerilo	2,291
	Tributirato de glicerilo	23,846
	Aceite de ricino	44,272

20 Las tres formulaciones descritas anteriormente en la Tabla 25 se administraron directamente al yeyuno de ratas no anestesiadas y se midieron los niveles de exenátido en plasma después de la administración de la formulación. Se determinaron los valores de exposición, AUC, para las formulaciones. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 26.

Tabla 26

Carga	Formulación	N	AUC (0-60)/dosis/kg e.p. ± DT
(a) Exenátido	PVP-12	11	8,0 ± 7,7
	PVP- 17	6	3,4 ± 2,9
	PVP- 25	5	2,6 ± 2,3

5 Los resultados que se muestran más atrás en la Tabla 26 demuestran que las formulaciones de exenátido que contenían PVP- 12 exhibieron una actividad mucho más alta que las formulaciones de exenátido que contenían PVP- 17 y PVP- 25. Por lo tanto, se investigó adicionalmente solo el efecto de PVP- 12 y se decidió llevar a cabo un estudio de respuesta a la dosis utilizando PVP- 12. El efecto de aumentar la cantidad de PVP-12 en la formulación sobre la actividad de la formulación se evaluó utilizando formulaciones que contenían octreótido como compuesto de carga y dosis diferentes de PVP-12 como se muestra en la Tabla 27, a continuación. La dosis de PVP- 12 evaluadas fueron de 2,75 % (la dosis estándar utilizada en las formulaciones indicadas anteriormente) y 5,0 %, 7,5 % y 10,0 % de PVP- 12; la fracción hidrófila se simplificó para omitir MgCl<sub>2</sub> y MC400. La formulación que contenía PVP al 10 % era semisólida, es decir, era aparentemente una suspensión semisólida.

Tabla 27

	Formulación, IFA	Octreótido 2,75 %	PVP	Octreótido 5,0 %	PVP	Octreótido 7,5 %	PVP	Octreótido 10,0 %	PVP
	Ingrediente	(% p/p)		(% p/p)		(% p/p)		(% p/p)	
Fracción hidrófila	IFA	0,058		0,057		0,057		0,057	
	PVP- 12	2,750		5,013		7,514		10,046	
	Octanoato de sodio	12,019		12,031		12,037		12,018	
	Agua	0,593		0,684		0,784		0,885	
	Span40	1,217		1,183		1,145		1,108	
	Lecitina	2,441		2,373		2,297		2,222	
	Isovalerato de etilo	10,554		10,259		9,934		9,608	
Medio hidrófobo	Monooleato de glicerilo	2,290		2,226		2,155		2,084	
	Tributirato de glicerilo	23,832		23,166		22,431		21,694	
	Aceite de ricino	44,246		43,009		41,645		40,278	

15 Las formulaciones descritas anteriormente en la Tabla 27 se administraron directamente al yeyuno de ratas no anestesiadas y se midieron los niveles de octreótido en plasma después de la administración de la formulación. Se determinaron los valores de exposición, AUC, para las cuatro formulaciones diferentes. Estos resultados se muestran a continuación en la Tabla 28A.

Tabla 28A

Carga	Formulación	N	AUC (0-60)/dosis/kg e.p. ± DT
Octreótido	2,75 % de PVP- 12	14	2,8 ± 1,0
	5,0 % de PVP-12	12	3,7 ± 1,6
	7,5 % de PVP-12	12	4,2 ± 1,5
	10,0 % de PVP- 12	11	4,7 ± 1,4

- 5 Los resultados que se muestran más atrás en la Table 28A demuestran que la absorción de octreótido aumentó considerablemente a medida que se aumentó la cantidad de PVP en la formulación. La formulación que contenía 10 % de PVP- 12 tuvo una absorción de octreótido alrededor de 1,7 veces mayor que la formulación que contenía 2,75 % de PVP- 12. Una formulación de octreótido mejorada en la que había 10 % de PVP- 12, pero nada de octanoato de sodio no exhibió prácticamente ninguna actividad. La BDr fue de 0,11 % (CV = 158 %) n=5.
- 10 Parecería que la sal de ácido graso de cadena media actúa como un potenciador de permeabilidad (al facilitar o potenciar la permeabilidad y/o absorción del agente terapéutico) y que la PVP sirve para aumentar el efecto del potenciador de permeabilidad de forma sinérgica dado que la PVP sola no tuvo prácticamente ningún efecto. Véase también el Ejemplo 31.
- 15 Se llevó a cabo un experimento adicional para investigar si el 10 % de PVP-12 se podría reemplazar por dextrano y aun así mantener la actividad de la formulación. El dextrano se obtuvo del fabricante Fluka; el peso molecular promedio es ~6000. Las formulaciones se prepararon esencialmente tal como se describió anteriormente, en donde la PVP y el dextrano varían, según se describe y en donde la fracción hidrófila se simplificó para omitir MgCl<sub>2</sub> y MC400, y donde el octanoato de sodio se aumentó hasta 15 %; véase el Ejemplo 26.

Tabla 28B

	Formulación, IFA	Octreótido 10 % PVP	Octreótido 10 % Dextrano, sin PVP	Octreótido 5 % Dextrano, sin PVP
	Ingrediente	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)
Fracción hidrófila	IFA	0,058	0,058	0,058
	PVP-12	10,011	0,0	0,0
	Dextrano	0,0	10,011	5,011
	Octanoato de sodio	15,008	15,008	15,015
	Agua	1,003	1,003	0,803
Medio hidrófobo	Tween 80	2,027	2,027	2,169
	Monocaprilato glicerilo de	4,036	4,036	4,319
	Tricaprilato glicerilo de	40,714	40,714	43,574

	Formulación, IFA	Octreótido 10 % PVP	Octreótido 10 % Dextrano, sin PVP	Octreótido 5 % Dextrano, sin PVP
	Ingrediente	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)
	Aceite de ricino	27,143	27,143	29,049

5 Las tres formulaciones descritas anteriormente en la Tabla 28B se administraron directamente al yeyuno de ratas no anestesiadas y se midieron los niveles de octreótido en plasma después de la administración de la formulación. Se determinaron los valores de exposición, AUC, para las formulaciones. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 28C.

Tabla 28C

Carga	Formulación	N	AUC (0-25)/dosis/kg e.p. ± DT
Octreótido	10 % PVP	9	4,4 ± 1,7
	10 % Dextrano; sin PVP	5	3,3 ± 1,6
	5 % Dextrano; sin PVP	9	3,2 ± 1,5

10 Los resultados que se muestran más atrás en la Table 28C demuestran que la absorción de octreótido disminuyó cuando la PVP en la formulación se reemplazó por dextrano, pero aun así la actividad fue significativa. La formulación que contenía 10 % de dextrano tuvo una absorción de octreótido de alrededor de 75 % de la formulación que contenía 10 % de PVP, y la formulación que contenía 5 % de dextrano tuvo una absorción de octreótido de alrededor de 73 % de la formulación que contenía 10 % de PVP.

Ejemplo 25: Un estudio comparativo de viz. sales de ácido graso de cadena media de C8, C9 y C10, octanoato de sodio, nonanoato de sodio y decanoato de sodio

15 Se evaluó el efecto de reemplazar el octanoato de sodio por otras sales de sodio de ácido graso de cadena media sobre la actividad de la formulación utilizando formulaciones que contenían octreótido como carga. Se prepararon tres formulaciones de octreótido como se muestran en la Tabla 29 a continuación. Son todas formulaciones básicas preparadas esencialmente tal como se describió anteriormente, en donde la fracción hidrófila se simplificó para omitir MgCl<sub>2</sub> y MC400, y en donde la sal de ácido graso de cadena media es una cantidad equimolar de octanoato de sodio, nonanoato de sodio o decanoato de sodio.

20

Tabla 29

	Formulación, IFA	Octreótido NaC8 12 % (0,72M)	Octreótido NaC9 13 % (0,72M)	Octreótido NaC10 14 % (0,72M)
	Ingrediente	(%p/p)	(%p/p)	(% p/p)
Fracción hidrófila	IFA	0,058	0,057	0,058
	PVP-12	2,750	2,718	2,685
	Octanoato de sodio	12,019	0	0
	Nonanoato de sodio	0	13,023	0
	Decanoato de sodio	0	0	14,019
	Agua	0,593	0,632	0,670

	Formulación, IFA	Octreótido NaC8 12 % (0,72M)	Octreótido NaC9 13 % (0,72M)	Octreótido NaC10 14 % (0,72M)
	Ingrediente	(%p/p)	(%p/p)	(% p/p)
Medio hidrófobo	Span40	1,217	1,203	1,188
	Lecitina	2,441	2,412	2,383
	Isovalerato de etilo	10,554	10,428	10,303
	Monooleato de glicerilo	2,290	2,262	2,235
	Tributirato de glicerilo	23,832	23,547	23,265
	Aceite de ricino	44,246	43,718	43,194

5 Las formulaciones descritas anteriormente en la Tabla 29 se administraron directamente al yeyuno de ratas no anestesiadas y se midieron los niveles de octreótido en plasma después de la administración de la formulación. Se determinaron los valores de exposición, AUC, para las formulaciones. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 30.

Tabla 30

Carga	Formulación	N	AUC (0-25)/dosis/kg e.p. ± DT
Octreótido	octanoato de sodio NaC8	9	2,1 ± 0,8
	nonanoato de sodio NaC9	10	2,5 ± 0,4
	decanoato de sodio NaC10	10	1,7 ± 0,4

10 Los resultados que se muestran más arriba en la Tabla 30 demuestran que cuando el octanoato de sodio en la formulación se reemplaza por nonanoato de sodio o por decanoato de sodio hay actividad similar. En función del análisis estadístico, no hay diferencia en la actividad entre las tres formulaciones.

Ejemplo 26: Respuesta a la dosis de octanoato de sodio

15 Se evaluó la respuesta a la dosis del octanoato de sodio al 12 %, 15 % y 18 % al preparar las formulaciones que se muestran en la Tabla 31. Son todas formulaciones básicas preparadas esencialmente tal como se describió anteriormente, en donde la fracción hidrófila se simplificó para omitir MgCl<sub>2</sub> y MC400, y el compuesto de carga fue octreótido. Además, la formulación se corrigió para la viscosidad, es decir, se mantuvo la misma viscosidad o similar para las tres formulaciones; esto se logró al variar las cantidades de aceite de ricino y tributirato de glicerilo.

Tabla 31

	Formulación, IFA	Octreótido NaC8 12 %	Octreótido NaC8 15 %	Octreótido NaC8 18 %
	Ingrediente	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)
Fracción	IFA	0,058	0,058	0,058
hidrófila	PVP-12	2,750	2,652	2,554
(simplificada)	Octanoato de sodio	12,019	15,040	18,016
	Agua	0,593	0,710	0,825
	Span40	1,217	1,173	1,130
	Lecitina	2,441	2,353	2,267
	Isovalerato de etilo	10,554	10,175	9,802
Medio hidrófobo	Monooleato de glicerilo	2,290	2,207	2,126
	Tributirato de glicerilo	23,832	32,816	41,090
	Aceite de ricino	44,246	32,816	22,132

5 Las formulaciones descritas anteriormente en la Tabla 31 se administraron directamente al yeyuno de ratas no anestesiadas y se midieron los niveles de octreótido en plasma después de la administración de la formulación. Se determinaron los valores de exposición, AUC, para las formulaciones. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 32.

Tabla 32

Carga	Formulación	N	AUC (0-60)/dosis/kg e.p. ± DT
Octreótido	NaC8 12 %	14	2,8 ± 1,0
	NaC8 15 %	12	4,1 ± 1,9
	NaC8 18 %	12	3,6 ± 1,1

10 Los resultados que se muestran más atrás en la Tabla 32 demuestran que cuando se aumenta el octanoato de sodio en la formulación de 12 % a 15 %, hay un aumento en la actividad, pero un aumento adicional del octanoato de sodio hasta 18 % no conduce a una actividad más elevada que la obtenida al 15 %. Por lo tanto, alrededor de 15 % de octanoato de sodio parece ser la cantidad preferida.

Ejemplo 27: Investigación del efecto de variar el equilibrio hidrófilo /lipófilo de los tensioactivos en la formulación

15 La Tabla 33, a continuación, describe diversas formulaciones de octreótido. La primera columna, la formulación (a), es la formulación básica preparada esencialmente tal como se describió anteriormente, en donde la fracción hidrófila se simplificó para omitir MgCl<sub>2</sub> y MC400, y el compuesto de carga es octreótido. Los tensioactivos son SPAN 40, lecitina y monooleato de glicerilo, y por cálculo el HLB es aproximadamente 5-6. En las otras formulaciones (formulaciones b, c y d) el HLB se cambió tal como se indica (hasta 3,5, 6,7 y 14) al reemplazar Span 40 y lecitina por diferentes cantidades de Tween 80 y al variar la cantidad de monooleato de glicerilo.

20

Tabla 33

	Formulación, IFA Ingrediente	Octreótido HLB 5-6 [a]	Octreótido HLB 3,5 [b]	Octreótido HLB 6,7 [c]	Octreótido HLB 14 [d]
		(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)
Fracción hidrófila	IFA	0,058	0,057	0,057	0,057
	PVP- 12	2,750	2,748	2,748	2,748
	Octanoato de sodio	12,019	12,027	12,027	12,027
	Agua	0,593	0,594	0,594	0,594
Medio hidrófobo	Span40	1,217	0	0	0
	Lecitina	2,441	0	0	0
	Isovalerato de etilo	10,554	10,547	10,546	10,547
	Tween 80	0	0,502	2,003	5,500
	Monooleato de glicerilo	2,290	5,500	4,002	0,502
	Tributirato de glicerilo	23,832	23,811	23,811	23,811
	Aceite de ricino	44,246	44,215	44,215	44,215

5 Las formulaciones descritas anteriormente en la Tabla 33 se administraron directamente al yeyuno de ratas no anestesiadas y se midieron los niveles de octreótido en plasma después de la administración de la formulación. Se determinaron los valores de exposición, AUC, para las formulaciones. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 34.

Tabla 34

Carga	Formulación	N	AUC (0-25)/dosis/kg e.p. ± DT
Octreótido	HLB 5-6 - [a]	9	2,1 ± 0,8
	HLB 3,5 - [b]	12	3,3 ± 0,9
	HLB 6,7 - [c]	11	3,8 ± 0,9
	HLB 14 - [d]	10	3,7 ± 0,9

10 Los resultados que se muestran más atrás en la Tabla 34 demuestran que las tres formulaciones nuevas con el reemplazo de Span 40 y lecitina por Tween 80 [b, c y d] exhibieron una actividad mucho mejor que la de la formulación básica [a], incluso aunque el HLB en [b] fue más bajo, en [c] ligeramente más alto y en [d] mucho más alto que el HLB de los tensioactivos en (a). Además, las actividades de todas las formulaciones nuevas [(b, c y d)] fueron estadísticamente muy similares. Por lo tanto, el HLB solo de los tensioactivos no parece afectar la actividad, pero las características de los tensioactivos parecen tener un papel importante. En particular, reemplazar Span 40 y lecitina por Tween 80 es ventajoso para la actividad en estas formulaciones de octreótido.

15

Ejemplo 28: Formulaciones de octreótido con diferentes relaciones entre tricaprilato de glicerilo y aceite de ricino.

En función de la acumulación de resultados descritos anteriormente, incluidos los resultados de respuesta a la dosis de PVP- 12, los resultados de respuesta a la dosis de octanoato de sodio y los resultados de los tensioactivos, inter alia, se preparó una serie de formulaciones de octreótido utilizando 10% de PVP- 12 y 15 % de octanoato de sodio y variando la relación entre el tricaprilato de glicerilo y el aceite de ricino. Además, el monooleato de glicerilo y el tributirato de glicerilo se reemplazaron (en caso de haberse utilizado) por monocaprilato de glicerilo y tricaprilato de glicerilo (ambos suministrados por Abitec). De esta forma se mantiene el motivo C8 dentro de la formulación. Por lo tanto, fracción hidrófila contiene una sal de un ácido de C8 ácido (octanoato) y el medio hidrófobo contiene monoglicéridos y triglicéridos que incorporan el mismo ácido de C8. Los inventores creen que el uso de compuestos de C-8, tanto en la fracción hidrófila como en el medio hidrófobo, puede ser ventajoso para la biodisponibilidad. Las cantidades de Tween 80 y monocaprilato de glicerilo también se variaron en las formulaciones. Las formulaciones se prepararon y se muestran en la Tabla 35A, a continuación. Las formulaciones I, II, V y VI eran semisólidas (aparentemente suspensiones) y las formulaciones III y IV eran las suspensiones líquidas habituales.

Tabla 35A

	Formulación, Ingrediente IFA	Octreótido I	Octreótido II	Octreótido III	Octreótido IV	Octreótido V	Octreótido VI
		(%p/p)	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)
Fracción hidrófila	IFA	0,058	0,058	0,058	0,058	0,058	0,058
	PVP-12	10,011	10,011	10,011	10,011	10,011	10,011
	Octanoato de sodio	15,008	15,008	15,008	15,008	15,008	15,008
	Agua	1,003	1,003	1,003	1,003	1,003	1,003
Medio hidrófobo	Tween 80	2,027	2,027	2,027	2,027	6,063	6,062
	Monocaprilato de glicerilo	4,036	4,036	4,036	4,036	0	0
	Tricaprilato de glicerilo	40,714	13,571	61,071	67,857	40,714	0
	Aceite de ricino	27,143	54,286	6,786	0,000	27,143	67,857

Las formulaciones descritas anteriormente en la Tabla 35A se administraron directamente al yeyuno de ratas no anestesiadas y se midieron los niveles de octreótido en plasma después de la administración de la formulación. Se determinaron los valores de exposición, AUC, para las formulaciones. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 35B.

Tabla 35B

Carga	Formulación	N	AUC (0-25)/dosis/kg e.p. ± DT
Octreótido	Formulación I (GTC:aceite de ricino 6:4)	9	4,4 ± 1,7
	Formulación II (GTC:aceite de ricino 2:8)	8	3,0 ± 1,7
	Formulación III (GTC:aceite de ricino 9:1)	9	3,1 ± 0,5
	Formulación IV (GTC:aceite de ricino 10:0)	7	4,1 ± 2,1

Carga	Formulación	N	AUC (0-25)/dosis/kg e.p. ± DT
	Formulación V - sin GMC (GTC:aceite de ricino 6:4)	6	1,6 ± 1,0
	Formulación VI -sin GMC y GTC (GTC:aceite de ricino 0:10)	7	1,1 ± 0,6

5 Los resultados que se muestran más atrás en la Tabla 35B demuestran que las formulaciones I y IV tienen la mayor actividad. Dado que el aceite de ricino está ausente en la formulación IV, se demuestra que el aceite de ricino no es esencial para la actividad. Parecería que una relación alta entre GTC:aceite de ricino, p. ej., 6:4 es beneficiosa para la actividad. Además, dado que la formulación V (que tiene baja actividad) tiene la misma relación entre GTC:aceite de ricino que la formulación I, parecería que además GMC (u otro monoglicérido) es deseable para la actividad. Adicionalmente, se preparó una formulación similar a la formulación I de la Tabla 36, pero se omitió el octanoato de sodio. Esta formulación no exhibió actividad prácticamente, BDr=0,1 %.

10 El producto farmacéutico a granel de la formulación IV (mejorada, sin aceite de ricino) se trituroó con un tamiz de 150 micrones, y luego se determinó el tamaño de partícula utilizando tecnología de Difracción Láser Malvern. Los resultados preliminares indicaron que el 90 % (v/v) de las partículas estaban por debajo de 130 micrones y el 50 % (v/v) de las partículas estaban por debajo de 45 micrones.

15 Los experimentos preliminares donde se utilizaron formulaciones similares a la formulación I, pero con cantidades variables aumentadas de octreótido, proporcionaron todas BD similares, es decir, hubo una exposición aproximadamente lineal independiente de la carga de IFA. Un experimento preliminar donde se utilizó una formulación similar a la formulación IV con una carga de octreótido incluso más alta, 1,5 % (p/p), también proporcionó una BD similar.

Se preparó una formulación mejorada similar a la formulación I utilizando FD4 como carga, en lugar de octreótido, y se comparó con una formulación básica. Estas formulaciones se describen en la Tabla 36A, a continuación.

20 Tabla 36A

	Formulación, IFA	FD4 Básica (sin Mg, MC)	FD4 Mejorada
	Ingrediente	(% p/p)	(%p/p)
Fracción hidrófila	IFA	0,545	0,545
	NaOH	0,001	0
	PVP-12	2,734	10,012
	Octanoato de sodio	12,036	15,009
	Agua	0,613	1,023
Medio hidrófobo	Tween 80	0	2,013
	Monocaprilato de glicerilo	0	4,008
	Tricaprilato de glicerilo	0	40,434
	Span40	1,21	0
	Lecitina	2,42	0
	Isovalerato de etilo	10,49	0

	Formulación, IFA	FD4 Básica (sin Mg, MC)	FD4 Mejorada
	Ingrediente	(% p/p)	(%p/p)
	Monooleato de glicerilo	2,28	0
	Tributirato de glicerilo	23,69	0
	Aceite de ricino	43,98	26,956

- 5 Las formulaciones descritas anteriormente en la Tabla 36A se administraron directamente al yeyuno de ratas no anestesiadas y se midieron los niveles de FD4 en plasma después de la administración de la formulación. Se determinaron los valores de exposición, AUC, para las formulaciones. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 36B.

Tabla 36B

Carga	Formulación	N	AUC (0-90)/dosis/kg e.p. ± DT
FD4 (dextrano)	Básica	6	67448 ± 16977
	Mejorada	6	95374 ± 47490

Los resultados que se muestran más atrás en la Tabla 36B demuestran que la formulación mejorada tiene una actividad mucho mayor que la formulación básica.

- 10 Ejemplo 29: Proceso de producción detallado para una formulación de octreótido seleccionada (mejorada)

La formulación de octreótido en el Ejemplo 28 (Tabla 6, primera columna) se preparó esencialmente como se describe en los Ejemplos anteriores. A continuación, figura el proceso de producción detallado para esta formulación.

Producción de la fracción hidrófila:

- 15 A 150 mL de agua se agregaron los siguientes ingredientes lentamente y se mezclaron: 24,05 g de octanoato de sodio, 16,04 g de PVP-12 y 92,4 g de 10 mg/mL de disolución acuosa de octreótido. La disolución resultante se liofilizó.

Producción del medio hidrófobo:

- 20 Se mezclaron 3,25 g de Tween 80, 6,47 g de monocaprilato de glicerilo, 65,25 g de tricaprilato de glicerilo y 43,50 g de aceite de ricino.

Producción del producto farmacéutico a granel:

Se agregaron 26,08 g de la fracción hidrófila lentamente a 73,92 g de medio hidrófobo a 20±2 °C mientras se mezclaba. Después de la adición de toda la fracción hidrófila, se aumentó la velocidad de mezcla. A continuación, se aplicó desgasificación al vacío y la suspensión resultante se almacenó a 2-8 °C.

- 25 Para posibilitar la disolución de cantidades mayores de octreótido, se concibió el siguiente método:

1. La cantidad de agua de la preparación de la fracción hidrófila fue la misma que el volumen calculado del producto farmacéutico a granel final.

2. La PVP-12 se disolvió en la mitad de la cantidad de agua mencionada anteriormente.

3. Se disolvió octanoato de sodio en la segunda mitad de la cantidad de agua.

- 30 4. El octreótido se disolvió en la disolución de PVP-12 (del numeral 2).

5. La disolución de octanoato de sodio se agregó a la disolución de octreótido y PVP-12. En esta etapa hubo algo de precipitación, pero se volvió soluble después de la mezcla.

Ejemplo 30: Experimentos en cerdos utilizando cápsulas

5 A efectos de evaluar la actividad de las formulaciones de la invención cuando se administran en cápsula, se estableció un modelo animal que posibilita la administración de cápsulas a cerdos (domésticos). Para desviar el estómago y posibilitar la administración directa de las cápsulas al intestino delgado del cerdo, se adaptó un modelo ya establecido en perros ("Nipple Valve model"; Wilsson-Rahmberg & O. Jonsson, Laboratory Animals (1997), 31, 231-240) para el cerdo comercial.

10 Se prepararon las dos formulaciones de octreótido que se muestran a continuación en la Tabla 37. La formulación (x) de octreótido se preparó esencialmente tal como se describió anteriormente para la formulación básica, en donde la fracción hidrófila se simplificó para omitir MgCl<sub>2</sub> y MC400. La formulación (y) de octreótido se preparó esencialmente tal como se describió anteriormente para la formulación mejorada de octreótido. Las formulaciones se cargaron en cápsulas de gelatina (de Capsugel), la formulación básica (x) a 0,42 mL/cápsula y la formulación mejorada (y) a 0,44mL/cápsula, que resultó en 5 mg netos de contenido de octreótido en ambos tipos de cápsula cargada. Las cápsulas no se recubrieron entéricamente, es decir, no estaban recubiertas.

Tabla 37

	Formulación, Ingrediente IFA	Octreótido (x) básica	Octreótido (y) mejorada
		(% p/p)	(% p/p)
Fracción hidrófila	IFA	1,357	1,277
	PVP- 12	2,717	10,011
	Octanoato de sodio	12,011	15,008
	Agua	0,643	1,052
Medio hidrófobo	Tween 80	0	1,992
	Monocaprilato de glicerilo	0	3,967
	Tricaprilato de glicerilo	0	40,016
	Aceite de ricino	43,562	26,677
	Span40	1,198	0
	Lecitina	2,403	0
	Isovalerato de etilo	10,391	0
	Monooleato de glicerilo	2,254	0
	Tributirato de glicerilo	23,463	0

20 Las formulaciones descritas anteriormente en la Tabla 37 se administraron directamente al intestino delgado de cerdos no anestesiadas a través de la derivación gástrica descrita anteriormente y se midieron los niveles de octreótido en plasma después de la administración. Se determinaron los valores de exposición, AUC, para las formulaciones. El % de BD se calculó en comparación con la exposición a octreótido después de la administración subcutánea. Los resultados obtenidos se muestran a continuación en la Tabla 38.

Tabla 38

Carga	Formulación	N	AUC (0-240) ± DT	% BD ± DT
Octreótido	Octreótido (x)	4	896 ± 305	2,1 ± 0,7
	Octreótido (y)	4	2574 ± 889	6,2 ± 2,1

5 Los resultados anteriores en la Tabla 38 muestran que hubo biodisponibilidad en el modelo con cerdos para formulaciones encapsuladas, tanto para las formulaciones básicas como para las mejoradas. La biodisponibilidad de octreótido de la formulación mejorada fue alrededor de tres veces mayor que el nivel de biodisponibilidad de la formulación básica.

10 Los resultados que se proporcionan en la presente para la biodisponibilidad están subestimados porque el tiempo de muestreo no fue suficiente para que los niveles de octreótido volvieran al nivel inicial (0 ng/mL). Esto se debió al tiempo de exposición inesperadamente más prolongado en cerdo, en comparación con el que se había medido antes en ratas. La forma de la gráfica cambió en comparación con los resultados con ratas, exhibieron un tiempo más prolongado para alcanzar los niveles pico máximos y un tiempo extendido de residencia del octreótido en sangre. Esto puede ser ventajoso dado que permite que el octreótido actúe de forma más prolongada en el cuerpo. Por lo tanto, la biodisponibilidad real en cerdos debe ser más alta que las cifras proporcionadas.

15 En función de los resultados con ratas, se extrapola que el nivel de biodisponibilidad en cerdos de octreótido administrado en disolución acuosa es de alrededor de 0,1 %. Este nivel de biodisponibilidad está por debajo del nivel de sensibilidad del bioensayo utilizado para cerdos.

Ejemplo 31: Resultados de respuesta a la dosis para PVP en la formulación mejorada.

20 Además de los resultados de PVP del Ejemplo 24, se estudió el efecto de aumentar la cantidad PVP-12 en la formulación mejorada sobre la actividad. Las formulaciones mejoradas, prepreparadas esencialmente tal como se describió anteriormente, contenían octreótido como compuesto de carga y dosis diferentes de PVP-12 como se muestra en la Tabla 39, a continuación. Las dosis de PVP- 12 evaluadas fueron de 7,5 %, 10,0 % y 15,0 % de PVP-12. Las formulaciones que contenían 10 % y 15,0 % de PVP eran semisólidas, es decir, eran aparentemente suspensiones semisólidas y la formulación que contenía 7,5 % de PVP era una suspensión viscosa.

Tabla 39

	Formulación, IFA	Octreótido PVP 7,5 %	Octreótido PVP 10,0 %	Octreótido PVP 15,0 %
	Ingrediente	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)
Fracción hidrófila	IFA	0,058	0,058	0,058
	PVP-12	7,506	10,011	15,009
	Octanoato de sodio	15,012	15,008	15,009
	Agua	0,903	1,003	1,203
Medio hidrófobo	Tween 80	2,098	2,027	1,884
	Monocaprilato de glicerilo	4,178	4,036	3,752
	Tricaprilato de glicerilo	42,147	40,714	37,851
	Aceite de ricino	28,098	27,143	22,234

25 Las formulaciones descritas anteriormente en la Tabla 39 se administraron directamente al yeyuno de ratas no anestesiadas y se midieron los niveles de octreótido en plasma después de la administración de la formulación. Se

determinaron los valores de exposición, AUC, para las tres formulaciones. Estos resultados se muestran a continuación en la Tabla 40.

Tabla 40

T			
Carga	Formulación	N	AUC (0-25)/dosis/kg e.p. ± DT
Octreótido	7,5 % de PVP-12	7	2,9 ± 2,2
	10,0 % de PVP-12	9	4,4 ± 1,7
	15 % de PVP-12	10	2,1 ± 1,2

5 Los resultados que se muestran más atrás en la Tabla 40 demuestran que la absorción de octreótido fue mayor cuando la PVP en la formulación estaba al 10 % y el aumento de la cantidad hasta 15 % resulta en una reducción significativa en la actividad. Esto confirma la elección de 10 % de PVP en la formulación mejorada.

Ejemplo 32 (comparativo): Actividad del IFA incluido en la formulación comparada con el IFA administrado de manera concomitante con la formulación

10 Se prepararon tres formulaciones básicas diferentes de tres compuestos de carga diferentes (dextrano, gentamicina y exenátido), esencialmente tal como se describió anteriormente (en donde la formulación básica es la fracción hidrófila básica no simplificada). Cada una de estas tres formulaciones se administró directamente al yeyuno de ratas no anestesiadas y se midieron los niveles de la carga en plasma después de la administración de la formulación. Se determinaron los valores de exposición, AUC, para las formulaciones. Además, se preparó una formulación similar con un compuesto de carga no relevante (una formulación simulada). Por separado, la formulación simulada se administró concomitantemente con dextrano, gentamicina o exenátido en disolución acuosa y se determinaron los valores de exposición, AUC. La administración concomitante se logró mediante la administración de la carga en disolución acuosa e inmediatamente después mediante la administración de la formulación simulada a través de la cánula implantada en el yeyuno (derivación gástrica). Para cada compuesto, se comparó la exposición después de la administración de la carga formulada con la exposición después de la administración de la carga no formulada (concomitante). Los resultados comparativos se muestran a continuación en la Tabla 41. Los resultados muestran que hay una actividad más alta (biodisponibilidad) cuando la carga está formulada en comparación con la no formulada (concomitante) en los tres casos, y el exenátido exhibió por lejos el mayor aumento en la actividad debido a la formulación. Cabe señalar que el dextrano y la gentamicina son compuestos que no son sensibles a la degradación por proteasa, mientras que el exenátido, que es un péptido, está sujeto a la degradación por enzimas intestinales. La gran diferencia en la actividad entre el exenátido formulado en comparación con el exenátido no formulado puede deberse al efecto protector de la formulación contra la degradación.

Tabla 41

IFA/carga	Formulada con respecto a no formulada (aumento de actividad)
Dextrano	1,7
Gentamicina	1,5
Exenátido	4,4

30 Ejemplo 33 (comparativo): Evaluación de la hiperpermeabilidad intestinal

A. Limitación del tamaño: La tecnología y formulaciones descritas anteriormente pretenden potenciar la permeabilidad del intestino, posibilitando el suministro específico de proteínas, péptidos y otras moléculas que de otra forma son impermeables a través de esta barrera. Un determinado grado de penetración no específica de contenido intestinal puede resultar en un efecto secundario de potenciar la permeabilidad específica de esta forma.

El tamaño de las moléculas que podrían posiblemente penetrar el intestino de manera no específica se evaluó utilizando diferentes marcadores de tamaño molecular.

5 Para evaluar el límite de tamaño molecular de la permeabilidad aumentada del GI, se eligieron cinco dextranos etiquetados con FITC diferentes con diferente peso molecular para servir como marcadores moleculares para evaluar la permeabilidad intestinal aumentada; el peso molecular promedio de los cinco dextranos fue de 4,4, 10, 20, 40 y 70 kDa, equivalente a un radio de 14, 23, 33, 45 y 60 Å, respectivamente. Estos marcadores de tamaño diferente se administraron directamente a yeyuno de ratas no anestesiadas, a través de una cánula implantada en el intestino, y no exhibieron prácticamente ninguna penetración inicial cuando se evaluaron solos. A continuación, cada uno de estos marcadores se administró directamente al yeyuno de ratas no anestesiadas junto con 300µL de formulación básica y se evaluó el grado de su penetración al evaluar los niveles de dextrano en sangre.

10 Los niveles de dextrano en plasma se midieron antes de la dosis y a los 3', 6', 10', 25', 60' y 90' minutos después de la administración de la formulación. Se determinaron los valores de exposición, AUC (0-90) y los resultados se muestran en la Figura 7. Los datos se presentan como MEDIA ± DT, n≥4.

15 Los resultados muestran que, aunque el marcador molecular más pequeño evaluado (dextrano de PM promedio=4,4 kDa) penetra el intestino cuando se administra concomitantemente con una formulación, a medida que el tamaño de molécula aumenta, la extensión de la penetración disminuye: una molécula marcadora de 10 kDa penetra con menor extensión y un marcador de 20 kDa incluso con menor extensión. Una molécula marcadora de 40 kDa exhibe una penetración mínima, mientras que una molécula marcadora de 70 kDa no exhibe penetración ninguna (penetración de inicio). Estos resultados indican que 40-70 kDa es un tamaño de corte para la mejora de la permeabilidad no específica mediante formulaciones de la invención. Por lo tanto, la administración de un gran volumen de formulación (300µL) al yeyuno de ratas resultó en una mejora de la permeabilidad de la barrera intestinal, y esta permeabilidad mejora está restringida por el tamaño molecular, que exhibe un tamaño de corte de 40-70kDa y una penetración mínima a 40kDa.

20 Los valores publicados del tamaño de moléculas peligrosas (peso molecular y radio) que podría potencialmente estar presentes en el intestino se muestra a continuación en la Tabla 42.

Tabla 42

	PM (kDa)	Radio (Å)
Macromoléculas	>4	14 o mayor
LPS	>100	Corta - 100 Larga - 1000
Toxinas enterobacterianas	70 - 900	-
Virus	-	600 - 1000
Bacterias	-	10.000 o mayor

30 La Tabla 42 demuestra que las moléculas potencialmente peligrosas presentes en el intestino están por encima del tamaño de corte de la mejora de la permeabilidad mediante las formulaciones evaluadas, tal como se muestra más atrás. Por lo tanto, estos resultados sugieren que las formulaciones evaluadas no facilitarán la penetración de moléculas peligrosas a través de la barrera intestinal y, por lo tanto, se puede considerar que estas formulaciones son seguras. Otras formulaciones de la invención proporcionan resultados similares.

35 B. Dosificación repetida de la formulación: A efectos de investigar si la dosificación repetida de la formulación afecta la permeabilidad intestinal, se dosificó la formulación mejorada de octreótido (12 % de octanoato de sodio con aceite de ricino) a ratas durante 14 días seguidos utilizando el modelo in vivo mencionado anteriormente (ratas con dos cánulas implantadas en el yeyuno). En los días 1, 7 y 14 de administración, se administró un marcador de permeabilidad de dextrano (FITC-dextrano de PM 4,4 kDa; FD4) 60 minutos después de la administración de la formulación. Se hizo esto con el fin de evaluar la permeabilidad del intestino mediante la penetración de FD4 desde el intestino a la sangre. No se halló una diferencia significativa en la exposición a FD4 después de 14 días de dosificación repetida de la formulación. Estos resultados sugieren que no hay aumento en la permeabilidad intestinal tras este período de dosificación repetida de la formulación y la permeabilidad intestinal mejorada permanece como proceso reversible durante este período.

Los resultados sugieren que la formulación no provoca daños al tejido intestinal, sino que actúa al abrir específicamente la barrera intestinal sin exhibir un efecto de mejora de la permeabilidad acumulativo.

Ejemplo 34 (comparativo): Evaluación de la hiperpermeabilidad intestinal: evolución temporal y reversibilidad

5 Además del estudio del Ejemplo anterior, se diseñó un estudio para definir la evolución temporal de la permeabilidad intestinal mejorada debido a las formulaciones de la invención, y la reversibilidad de este proceso, utilizando dextrano como marcador de permeabilidad.

10 A efectos de definir la ventana de tiempo de la permeabilidad intestinal mejorada, se desarrolló un modelo in vivo con ratas, en donde se implantan una o dos cánulas en el yeyuno de las ratas. El dextrano etiquetado con FITC (peso molecular promedio de 4,4kDa, FD4), que prácticamente no tiene penetración intestinal inicial, sirvió como  
 15 marcador molecular para evaluar la permeabilidad intestinal. Se diseñó un experimento en el que se administró el marcador de dextrano de manera concomitante con la formulación (mediante la cánula implantada en el yeyuno), o en diferentes intervalos de tiempo con respecto a la administración de la formulación (mediante una segunda cánula aparte implantada en el yeyuno). La permeabilidad intestinal se evaluó al evaluar la penetración de FD4 en sangre. Se administró a las ratas una formulación básica de manera concomitante con el marcador de dextrano, o la  
 20 formulación básica y luego el marcador de dextrano en diferentes intervalos de tiempo (10, 30 y 60 minutos). Se analizaron muestras de sangre para determinar la concentración de dextrano antes de la administración y a los 3, 6, 10, 25, 60 y 90 minutos después de la administración de dextrano. Los resultados se muestran en la Figura 8. Los datos se presentan como Media  $\pm$  DT,  $n \geq 5$ .

25 La Figura 8 demuestra que el marcador de dextrano penetra el intestino con mayor extensión cuando se administra junto con la formulación. Un intervalo de 10 minutos entre la administración de la formulación y la administración del marcador de dextrano resulta en una cantidad significativamente reducida de penetración de marcador y aumentar el intervalo adicionalmente resulta en una reducción exponencial de la penetración del marcador.

30 Estos resultados muestran que, aunque hay un grado de mejora de la permeabilidad no específica mediante la formulación, está restringido a un período de tiempo corto después de la administración de la formulación. La permeabilidad del intestino disminuye pronunciadamente con el tiempo, y a los 60 minutos de la administración de la formulación ya no hay penetración del marcador. Por lo tanto, la administración de la formulación al intestino de rata resulta en un período de hiperpermeabilidad de la barrera intestinal muy corto. Otras formulaciones de la invención proporcionaron resultados similares.

Ejemplo 35: Administración oral de octreótido a monos

35 A efectos de evaluar la farmacocinética del octreótido tras la administración oral de octreótido formulado a monos, se dosificó a cinco monos cangrejeros oralmente con cápsulas que contenían una formulación con aceite de ricino mejorada de octreótido (similar a la formulación I de la Tabla 35 - pero con una carga más elevada de octreótido). Las cápsulas utilizadas eran cápsulas de gelatina de tamaño 1 recubiertas con 6,7 % de recubrimiento entérico Acryl-EZE®; este recubrimiento evita la desintegración de la cápsula en el estómago y posibilita la apertura de las  
 40 cápsulas en el intestino delgado de los animales dosificados. La dosis de octreótido utilizada fue 5 mg/cápsula.

Los monos ayunaron durante la noche anterior a la administración de la cápsula. Tras la administración oral, se obtuvieron muestras de sangre durante un período de 9,75 horas, se procesaron para obtener el plasma y se analizó el contenido de octreótido mediante el método LC/MS/MS: véase la Figura 9. Se llevaron a cabo experimentos similares con la formulación mejorada sin aceite de ricino/ GTC (similar a la formulación IV de la Tabla 35, pero con una carga más elevada de IFA) y se obtuvieron resultados similares. También se llevaron a cabo experimentos similares con diversos recubrimientos entéricos diferentes y se obtuvieron resultados similares.

45 A efectos de comparar la farmacocinética del octreótido tras la administración de la formulación mejorada de octreótido con la farmacocinética del octreótido inyectado, se administró disolución de acetato de octreótido (0,1 mg/mono) por vía subcutánea a dos monos del grupo anterior para que sirvieran como referencia. Se obtuvieron muestras de sangre durante un período de cuatro horas, se procesaron para obtener el plasma y se analizó el contenido de octreótido mediante el método LC/MS/MS.

50 Se comparó la farmacocinética del octreótido tras el octreótido oral y la disolución de octreótido inyectada por vía subcutánea (véanse las Figuras 9 y 10). Los resultados de la formulación oral exhibieron absorción durante un período de unas pocas horas. La forma de la gráfica se modificó en comparación con la subcutánea y exhibió una liberación más lenta, pero más prolongada del octreótido en la sangre. Esto puede ser ventajoso dado que permite la persistencia del octreótido durante un período más prolongado en la sangre, prolongando potencialmente la ventana de actividad.

55 Una dosis aprobada para acetato de octreótido inyectado en humanos es de 0,1mg/paciente. Los resultados anteriores en monos sugieren que la formulación mejorada que contiene alrededor de 10 mg de octreótido por dosis generará exposición terapéutica en humanos.

Ejemplo 36: Datos de estabilidad

Se mantuvieron formulaciones básicas y mejoradas de octreótido de la invención a 4 °C y a 25 °C y se evaluaron para determinar su contenido de octreótido de forma periódica. Se halló que ambas formulaciones eran estables.

Ejemplo 37 (comparativo): Formulaciones que incorporan vancomicina, interferón-alfa y terlipresina

- 5 A. Vancomicina: La Tabla 43 a continuación describe una formulación de vancomicina que contiene 10 % de PVP y 15 % de octanoato de sodio en la fracción hidrófila y que contiene tricaprilato de glicerilo como principal constituyente del medio hidrófobo. La vancomicina se obtuvo de Gold Biotechnology.

Tabla 43

	Formulación, Ingrediente IFA	Vancomicina
		(% p/p)
Fracción hidrófila	IFA	6,267
	NaOH	0,082
	PVP-12	10,005
	Octanoato de sodio	15,016
	Agua	1,216
Medio hidrófobo	Tween 80	2,004
	Monocaprilato de glicerilo	4,008
	Tricaprilato de glicerilo	61,400
	Aceite de ricino	0,000

- 10 En un experimento preliminar, la formulación descrita anteriormente en la Tabla 43 se administró directamente al yeyuno de ratas no anestesiadas y se midieron los niveles de vancomicina en plasma después de la administración de la formulación. Se determinó el valor de exposición, AUC, para la formulación. Estos resultados muestran que la BD absoluta es de aproximadamente 5 % (en comparación con IV, n=6). Cuando se administró vancomicina en solución salina al yeyuno de ratas no anestesiadas no se detectó BD.
- 15 Interferón-alfa: La Tabla 44 a continuación describe una formulación de interferón-alfa que contiene 10 % de PVP y 15 % de octanoato de sodio en la fracción hidrófila y que contiene tricaprilato de glicerilo como principal constituyente del medio hidrófobo. El interferón-alfa se suministra en un tampón (de Intas Biopharmaceuticals) y los ingredientes del tampón de interferón-alfa en la formulación están marcados con un asterisco (\*).

Tabla 44

	Formulación, Ingrediente IFA	IFN-α
		(% p/p)
Fracción hidrófila	IFA	0,050
	*Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0,032
	*NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,030

	Formulación, Ingrediente IFA	IFN- $\alpha$
		(% p/p)
	*Polisorbato (Tween) 80	0,002
	*EDTA disódico	0,002
	PVP-12	10,026
	Octanoato de sodio	14,997
	Agua	1,006
Medio hidrófobo	Tween 80	2,005
	Monocaprilato de glicerilo	4,005
	Tricaprilato de glicerilo	67,84
	Aceite de ricino	0

La formulación descrita anteriormente en la Tabla 44 se administró directamente al yeyuno de ratas no anestesiadas. Los niveles de interferón-alfa en plasma se miden después de la administración de la formulación. C. Terlipresina: La Tabla 45 a continuación describe una formulación básica de terlipresina mejorada que contiene 10 % de PVP y 15 % de octanoato de sodio en la fracción hidrófila y que contiene tricaprilato de glicerilo como principal constituyente del medio hidrófobo. La terlipresina se obtuvo de Bambio. La formulación básica se preparó esencialmente tal como se describió anteriormente y la formulación mejorada también se preparó esencialmente tal como se describió anteriormente.

5

Tabla 45

	Formulación, IFA	Terlipresina básica	Terlipresina mejorada
	Ingrediente	(% p/p)	(% p/p)
Fracción hidrófila	IFA	0,235	0,235
	MgCl <sub>2</sub>	0,137	0,000
	PVP 12	2,736	10,004
	Octanoato de sodio	12,004	15,015
	MC 400	0,137	0,000
	Agua	0,610	1,010
Medio hidrófobo	Span40	1,211	0,000
	Lecitina	2,428	0,000
	Isovalerato de etilo	10,500	0,000

	Formulación, IFA	Terlipresina básica	Terlipresina mejorada
	Ingrediente	(% p/p)	(% p/p)
	Monooleato de glicerilo	2,278	0,000
	Tributirato de glicerilo	23,708	0,000
	Aceite de ricino	44,016	0,000
	Tween 80	0,000	2,002
	GMC	0,000	4,004
	GTC	0,000	67,731

Las formulaciones descritas anteriormente en la Tabla 45 se administraron directamente al yeyuno de ratas no anestesiadas. Los niveles de terlipresina en plasma se miden después de la administración de la formulación.

Ejemplo 38: Inhibición de la hormona de crecimiento in vivo mediante octreótido

- 5 Uno de los efectos del octreótido mejor caracterizados es la inhibición de la liberación de la hormona de crecimiento. A efectos de evaluar la eficacia de una formulación de octreótido de la invención sobre la inhibición de la hormona de crecimiento, se utilizó un modelo de rata en el cual se monitorizaron los niveles de hormona de crecimiento de rata endógena (HCr) tras la administración de la formulación de octreótido al yeyuno del modelo de rata no anestesiada (descrito anteriormente). La administración de una formulación básica de octreótido (que contenía 12 % de octanoato de sodio) al yeyuno de ratas exhibió una reducción de los niveles de HCr del 87,4 % en comparación con la administración de un testigo salino.

Este resultado demuestra que las formulaciones de octreótido descritas en la presente memoria permiten la administración de octreótido en su forma activa desde el lumen intestinal hacia el torrente sanguíneo.

Ejemplo 39 (comparativo): Estudios de toxicología

- 15 Se llevó a cabo un estudio de toxicidad de la administración de 28 días de una formulación testigo (solo excipiente, sin carga) en ratas Wistar. Se administró a los animales en el grupo de prueba diariamente por vía rectal la dosis máxima viable de la formulación (100 µL/animal/día) durante 28 días consecutivos. El grupo de prueba se comparó con dos grupos testigo: un grupo sin tratamiento (no tratados) y un grupo al que se administró solución salina, (n= 15/ grupo).
- 20 Las observaciones clínicas generales se hicieron dos veces al día y se llevaron a cabo observaciones clínicas detalladas semanalmente. El peso corporal y la ingesta de alimentos se midieron semanalmente. La patología clínica y la patología macroscópica se llevaron a cabo un día después del último tratamiento. Se llevó a cabo un examen histológico del recto, colon, hígado y riñones y no se detectaron efectos tóxicos. Se halló una histopatología limpia sin hallazgos locales en el GI ni sistémicos, no hubo hallazgos clínicos relacionados con la formulación, no hubo cambios en los parámetros hematológicos ni en la química sanguínea, no hubo hallazgos macroscópicos en la necropsia y no hubo mortalidad. En conclusión, este experimento demostró que no hubo toxicidad observada durante una dosificación rectal diaria de la formulación a ratas durante 28 días consecutivos.

- 30 Tras haber descrito diversos aspectos de al menos una realización, se apreciará que los expertos en la técnica concebirán fácilmente diversas alteraciones, modificaciones y mejoras. Se pretende que dichas alteraciones, modificaciones y mejoras sean parte de la presente descripción y estén dentro del alcance de la invención. Por consiguiente, la descripción precedente y los dibujos son solamente a modo de ejemplo y el alcance de la invención debe determinarse a partir de la interpretación adecuada de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende una suspensión que comprende una mezcla de un medio hidrófobo y una forma sólida, en la que la forma sólida comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico y al menos una sal de un ácido graso de cadena media, y en la que la sal de ácido graso de cadena media está presente en la composición en una cantidad de 10 % o más en peso, en donde el agente terapéutico es octreótido.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que la forma sólida comprende una partícula y/o un polvo.
- 10 3. La composición de las reivindicaciones 1-2, en la que el contenido de agua en la composición farmacéutica es inferior a alrededor de 6 % en peso o inferior a alrededor de 2 % en peso, o en la que el contenido de agua en la forma sólida es inferior a alrededor de 6 % en peso o inferior a alrededor de 2 % en peso.
- 15 4. La composición de las reivindicaciones 1-3, en la que la sal de ácido graso de cadena media tiene una longitud de cadena de carbono de alrededor de 6 a alrededor de 14 átomos de carbono, o en donde, la sal de ácido graso de cadena media es hexanoato de sodio, heptanoato de sodio, octanoato de sodio, nonanoato de sodio, decanoato de sodio, undecanoato de sodio, dodecanoato de sodio, tridecanoato de sodio y tetradecanoato de sodio o una sal de potasio o litio o amonio correspondiente o una combinación de estas.
- 20 5. La composición de las reivindicaciones 1-4, en la que la sal de ácido graso de cadena media está presente en la composición en una cantidad de 11 % a 40 % en peso, o 12 % a 18 % en peso, o en la que la sal de ácido graso de cadena media está presente en la forma sólida en una cantidad de 50 % a 90 % en peso o 70 % a 80 % en peso.
6. La composición de las reivindicaciones 1-5, en la que comprende, además, un polímero formador de matrices, presente en la composición en una cantidad de 3 % o más en peso.
7. La composición de la reivindicación 6, en la que el polímero formador de matrices es dextrano, polivinilpirrolidona (PVP), polisacáridos iónicos o neutros, ácido poliacrílico, derivados de ácido polimetacrílico o alcohol polivinílico.
- 25 8. La composición de la reivindicación 7, donde la polivinilpirrolidona está presente en la composición en una cantidad de alrededor de 2 % a alrededor de 20 % en peso, 5 % a 15 % en peso o alrededor de 10 % en peso.
9. La composición de la reivindicación 7 u 8, en la que la polivinilpirrolidona es PVP- 12 y/o la polivinilpirrolidona tiene un peso molecular de alrededor de 3000.
10. La composición de las reivindicaciones 1-9, en la que el medio hidrófobo comprende aceite de ricino o tricaprilato de glicerilo o tributirato de glicerilo o una combinación de estos.
- 30 11. La composición de las reivindicaciones 1-10, en la que el principal componente en peso del medio hidrófobo es tricaprilato de glicerilo o en la que el medio hidrófobo consiste esencialmente en tricaprilato de glicerilo.
- 35 12. La composición de las reivindicaciones 1-11, en la que el medio hidrófobo comprende un compuesto alifático, olefínico, cíclico o aromático, o en donde el medio hidrófobo comprende un aceite mineral, una parafina, un ácido graso, tal como ácido octanoico, un monoglicérido, un diglicérido, un triglicérido, un éter o un éster, o una combinación de estos, preferiblemente en donde el medio hidrófobo comprende un triglicérido que es un triglicérido de cadena larga, un triglicérido de cadena media, un triglicérido de cadena corta o una mezcla de estos.
13. La composición de las reivindicaciones 1-12, en la que el medio hidrófobo comprende, además, un tensioactivo iónico o un tensioactivo no iónico.
- 40 14. La composición de la reivindicación 13, donde el tensioactivo es lectina o una sal biliar o un detergente, o en donde el tensioactivo es un monoglicérido, un cremophore, un éter de alcohol graso de polietilenglicol, un éster de ácido graso de sorbitán, un éster de ácido graso de polioxietilensorbitán, ésteres de polioxietileno de ácido 12-hidroxiestearico o un poloxámero o una combinación de estos, preferiblemente
- 45 - en la que el monoglicérido es monocaprilato de glicerilo, monooctanoato de glicerilo, monodecanoato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, monomiristato de glicerilo, monopalmitato de glicerilo o monooleato de glicerilo o monoestearato de glicerilo o una combinación de estos, o
- en la que el éster de ácido graso de sorbitán comprende monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán o monopalmitato de sorbitán o una combinación de estos, o
- en la que el éster de ácido graso de polioxietilensorbitán comprende monooleato de polioxietilensorbitán, monoestearato de polioxietilensorbitán, monopalmitato de polioxietilensorbitán o una combinación de estos.

15. La composición de la reivindicación 11, en la que el medio hidrófobo contiene, adicionalmente, aceite de ricino y/o monocaprilato de glicerilo.
- 5 16. Una proceso para producir una composición farmacéutica tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, que comprende proporcionar un polvo sólido de una cantidad terapéuticamente eficaz de octreótido y una forma sólida que comprende una sal de ácido graso de cadena media, y suspender las formas sólidas en un medio hidrófobo para producir una suspensión que contiene en forma sólida el octreótido y la sal de ácido graso de cadena media, de esta manera se produce la composición farmacéutica, en la que la composición farmacéutica contiene 10 % o más en peso de sal de ácido graso de cadena media.
- 10 17. La composición de las reivindicaciones 1 a 15, que comprende 10-20 %, preferiblemente 12-21 %, preferiblemente 15 % de sal de ácido graso de cadena media, preferiblemente, octanoato de sodio, 5-10 %, preferiblemente, 10 % de PVP- 12; y en donde el medio hidrófobo comprende 20-80 %, preferiblemente, 30-70 % de triglicérido, preferiblemente, tricaprilato de glicerilo o tributirato de glicerilo o aceite de ricino o una mezcla de estos, 3-10 % de tensioactivos, preferiblemente, 6 %, preferiblemente, monocaprilato de glicerilo y monooleato de polioxietilensorbitán y alrededor de 1 % de agua y en la que el octreótido está presente en una cantidad de menos de 33 %, o menos de 25 %, o menos de 10 %, o menos de 1 % o menos de 0,1 % .
- 15 18. Una forma de dosificación oral que contiene la composición de las reivindicaciones 1-15 o 17, que puede ser, opcionalmente, una cápsula y puede ser una cápsula de gel dura o de gel blanda y que, opcionalmente, puede tener un recubrimiento entérico.
- 20 19. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o 17 para uso en el tratamiento de acromegalia.
20. Composición para uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la composición es una forma de dosificación oral.

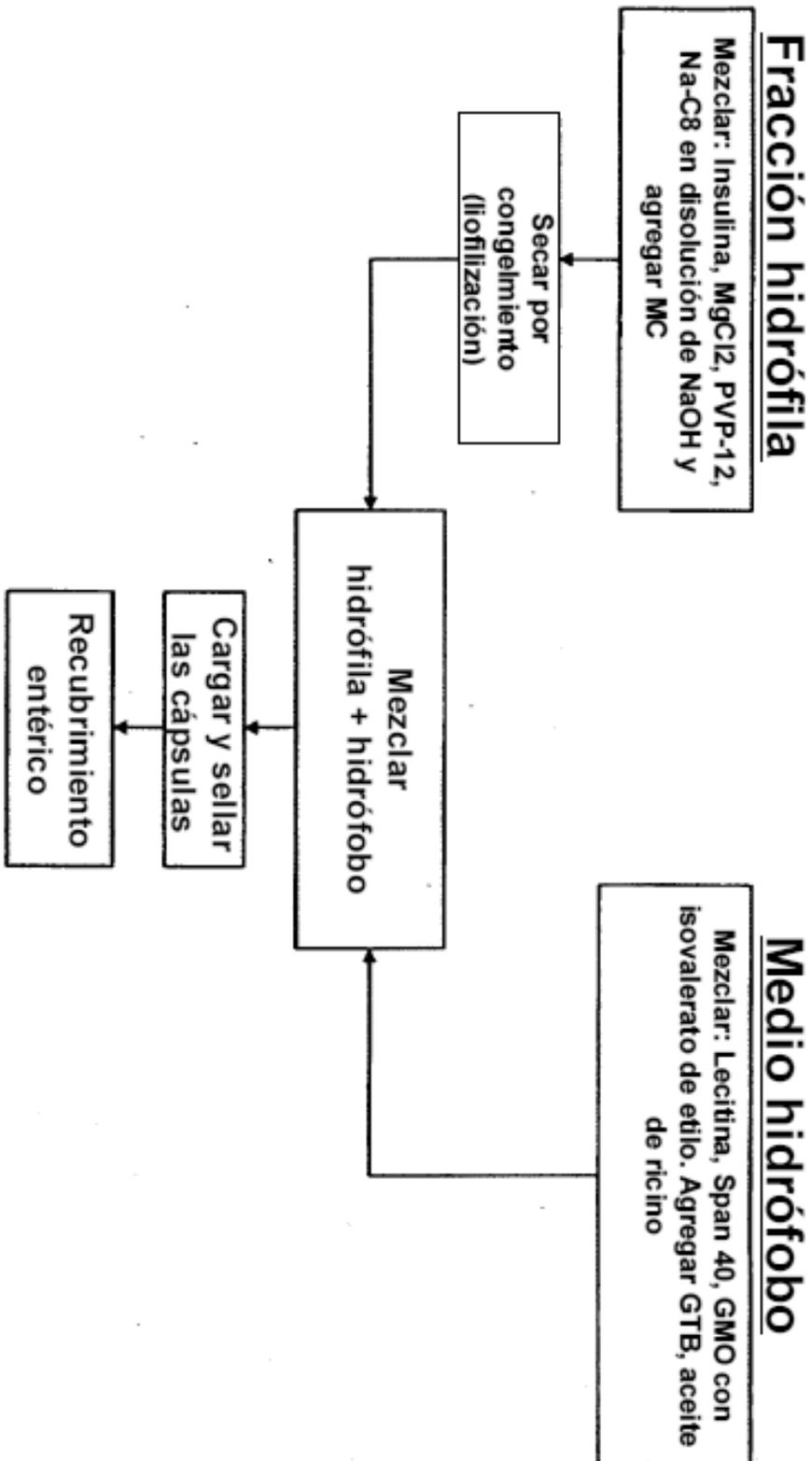


FIG. 1

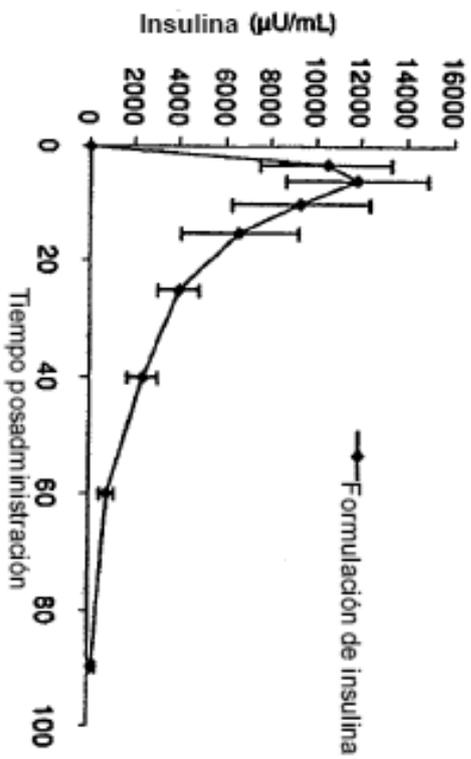
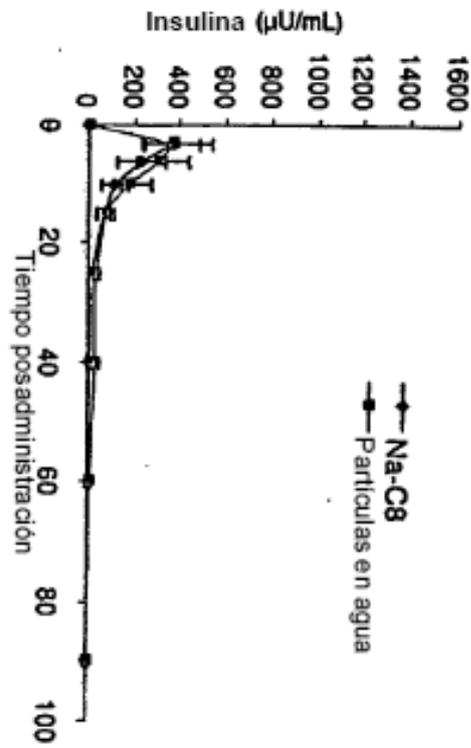


FIG. 2

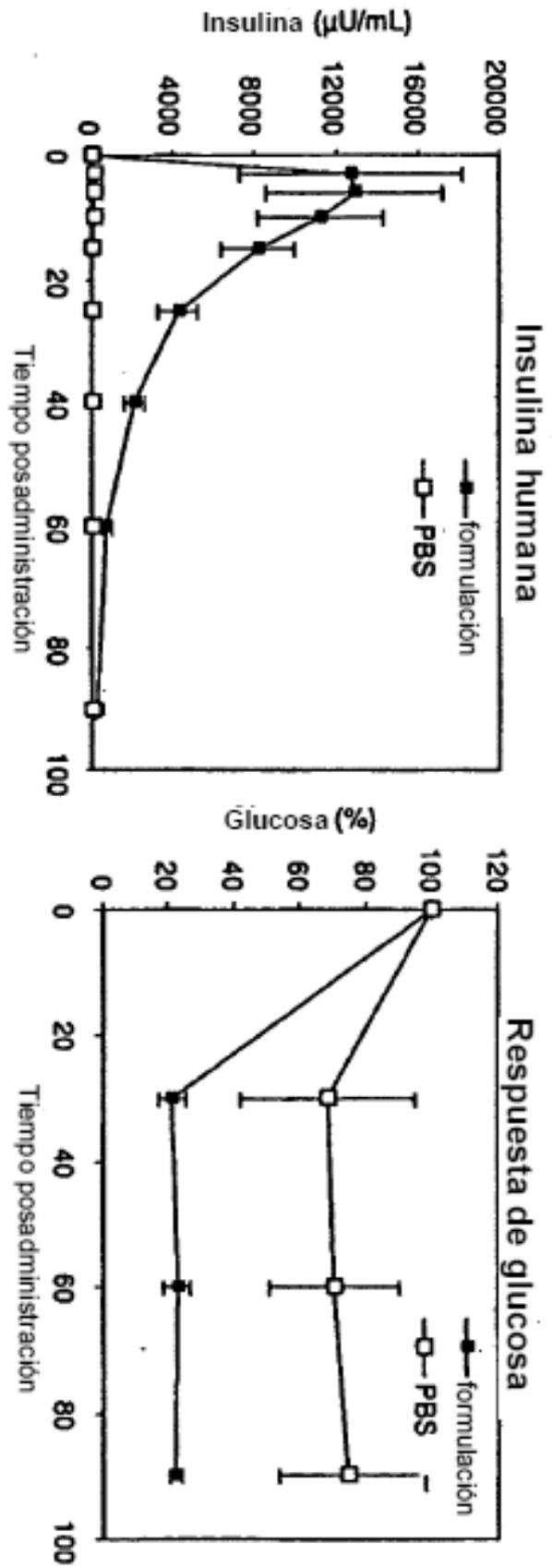


FIG. 3

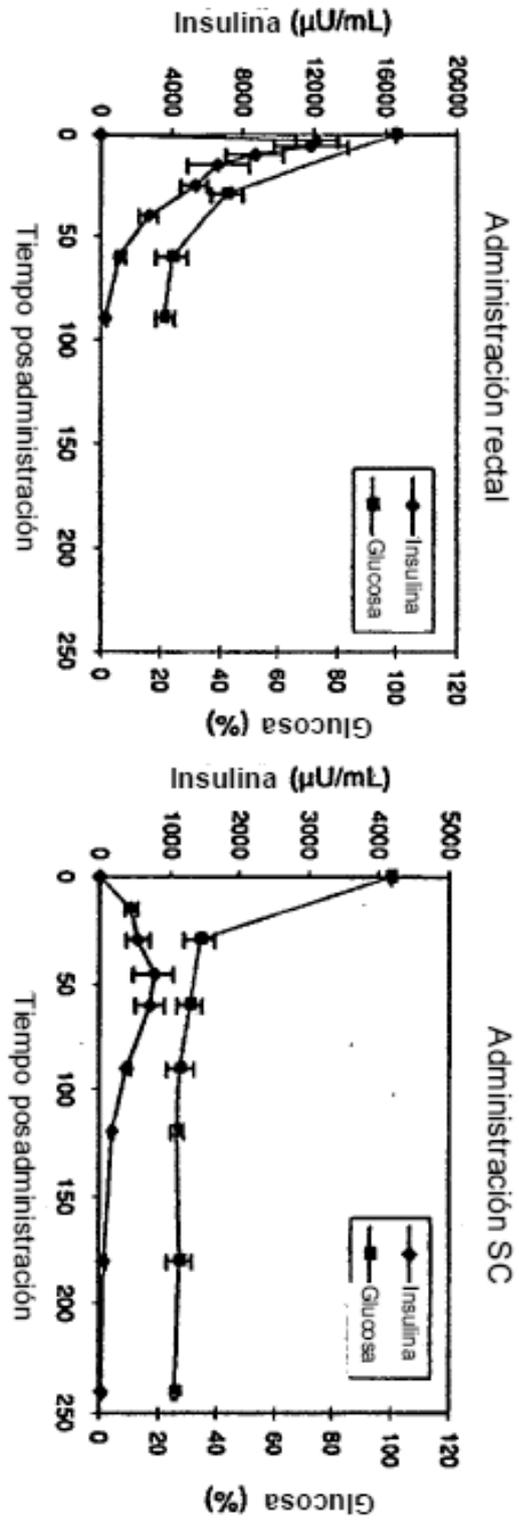


FIG. 4

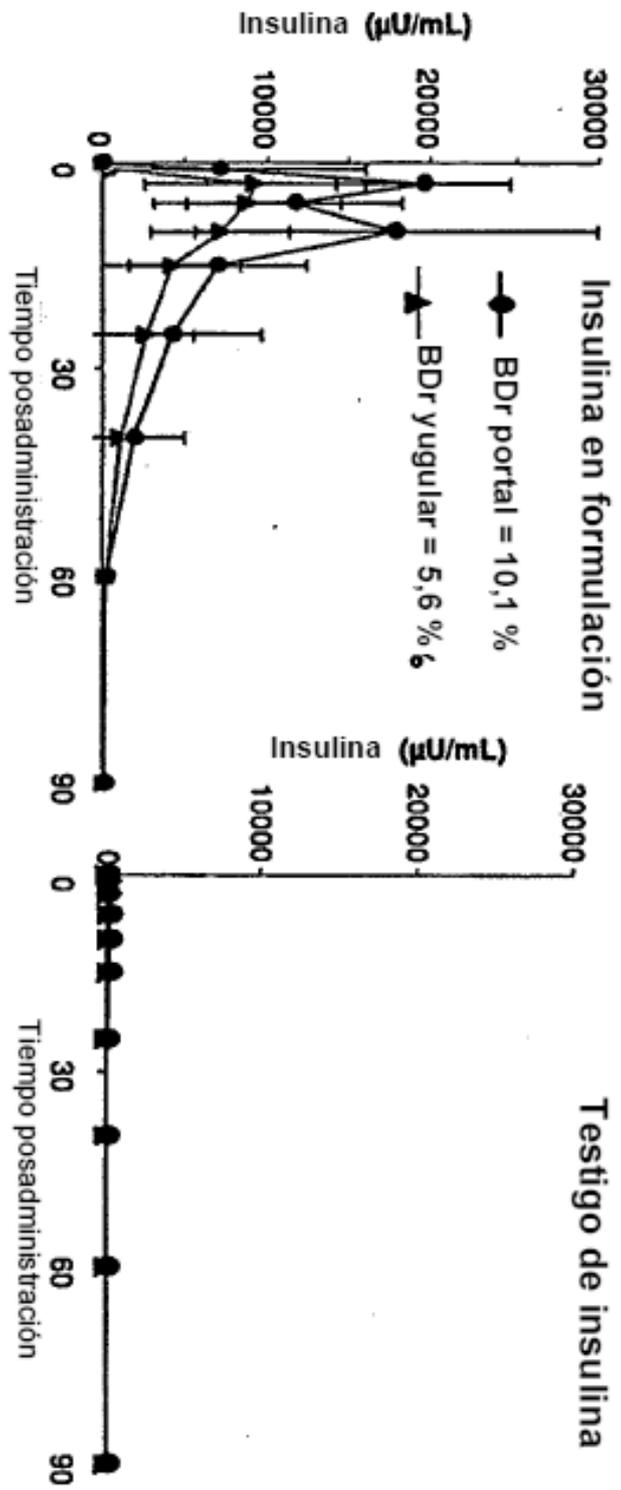


FIG. 5

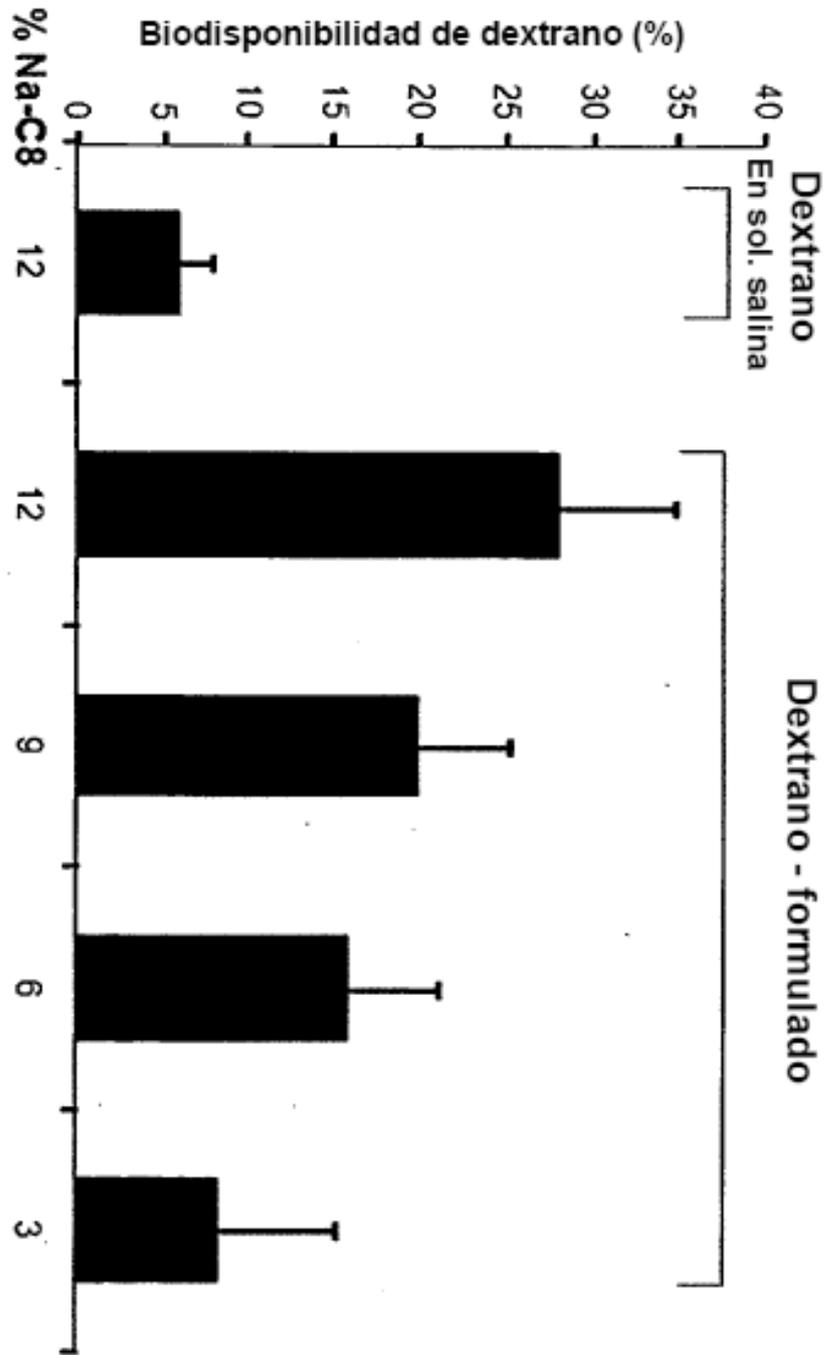
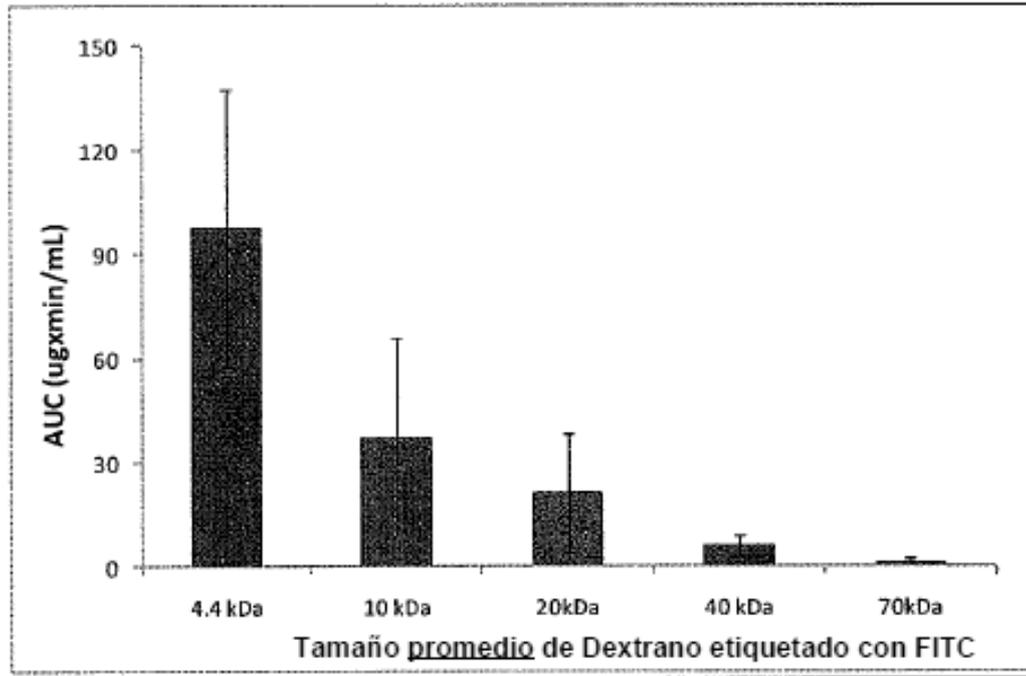


FIG. 6

**Figura 7**



**Figura 8**

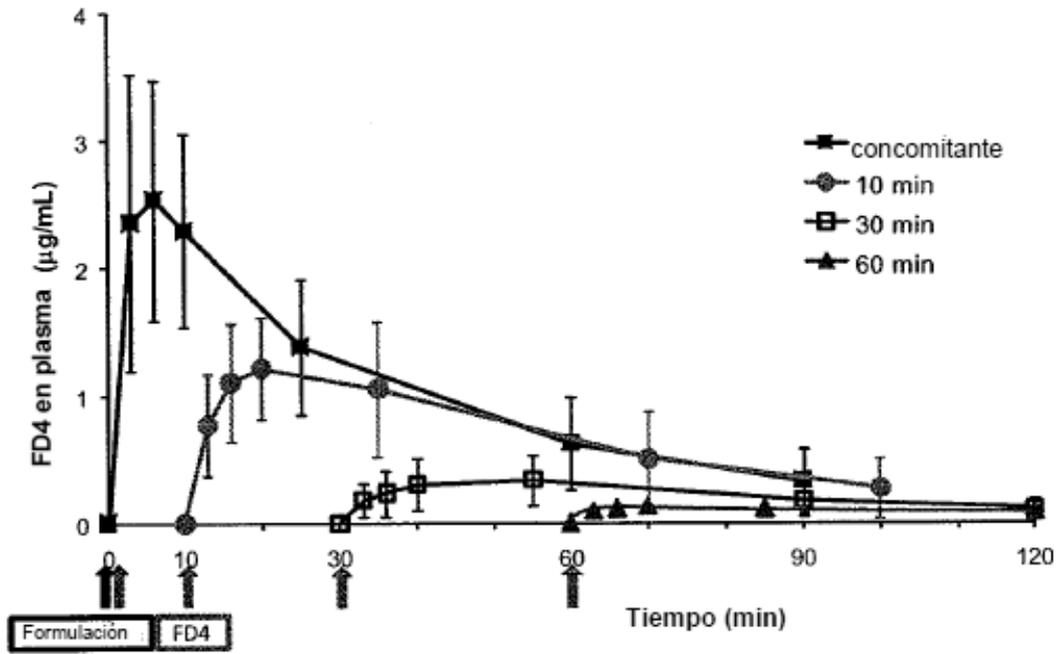


Figura 9

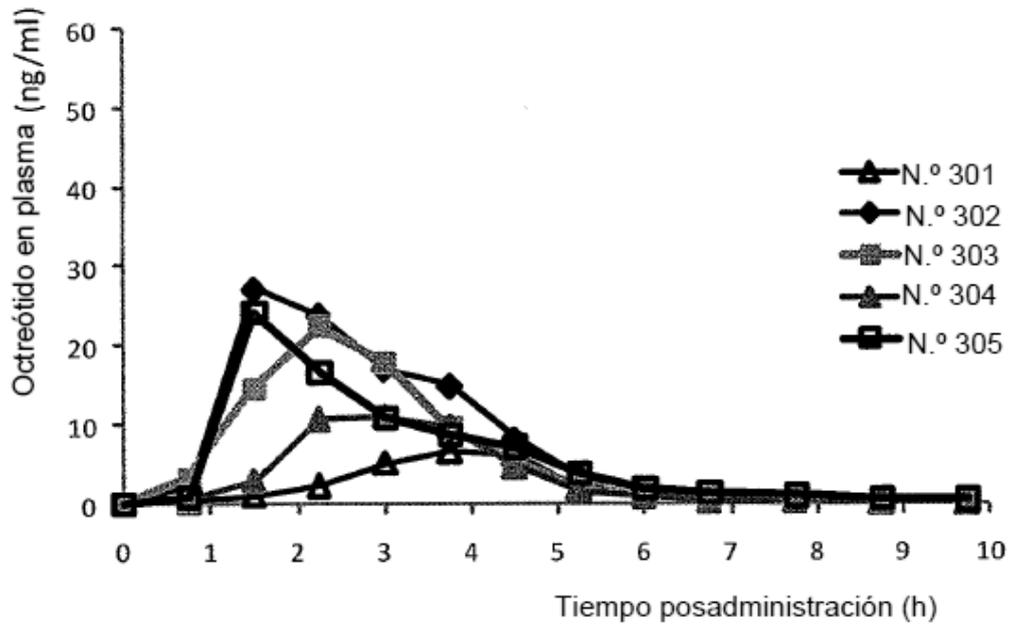


Figura 10

