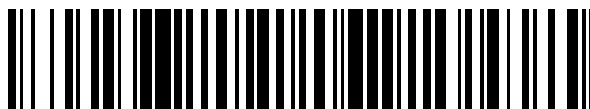


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 188**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 38/31 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.11.2012** **PCT/EP2012/073841**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2013** **WO13083459**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2012** **E 12791208 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.05.2017** **EP 2787974**

54 Título: **Formulaciones peptídicas robustas de liberación controlada**

30 Prioridad:

05.12.2011 US 201161566851 P

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

73 Titular/es:

CAMURUS AB (100.0%)
Ideon, Gamma 1 Solvegatan 41
223 70 Lund, SE

72 Inventor/es:

TIBERG, FREDRIK y
JOHNSSON, MARKUS

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 629 188 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones peptídicas robustas de liberación controlada

5 Campo

La presente invención se refiere a precursores de formulaciones (preformulaciones) que comprenden lípidos que al ser expuestos al agua o a un medio acuoso, tal como fluidos corporales, pasan espontáneamente al menos por una fase de transición, formando de este modo una matriz de liberación controlada que es opcionalmente bioadhesiva.

10

Antecedentes

Muchos agentes bioactivos que incluyen productos farmacéuticos, nutrientes, vitaminas, etc., tienen una "ventana funcional". Es decir, existe un intervalo de concentraciones en las que se observa que estos agentes producen algunos efectos biológicos. Cuando la concentración en la parte adecuada del cuerpo (por ejemplo, de forma local o como se demuestra por la concentración en suero) se sitúa por debajo de un determinado nivel, no se le atribuye ningún efecto beneficioso al agente. De forma similar, por lo general, existe un nivel de concentración superior por encima del cual no se genera un beneficio adicional mediante el aumento de la concentración. En algunos casos, aumentar la concentración por encima de un determinado nivel produce efectos no deseados o incluso peligrosos.

20

Algunos agentes bioactivos tienen una prolongada semivida biológica y/o una ventana funcional amplia y, por tanto, pueden administrarse ocasionalmente, manteniendo una concentración biológica funcional durante un período de tiempo (por ejemplo, de 6 horas a varios días). En otros casos, la tasa de eliminación es alta y/o la ventana funcional es estrecha y, por lo tanto, se necesitan dosis regulares (o incluso continuas) de una pequeña cantidad para mantener una concentración biológica dentro de esta ventana. Esto puede ser particularmente difícil cuando se desean las vías de administración no orales (por ejemplo, la administración parenteral). Además, en algunas circunstancias, tales como en la colocación de implantes (por ejemplo, prótesis articulares o implantes orales), la superficie de acción deseada puede no mantenerse accesible para la administración reiterada. En dichos casos, una administración única debe proporcionar un agente activo a un nivel terapéutico durante todo el período en el que es necesaria la actividad.

30

Además, la actividad sostenida es importante en situaciones donde se proporciona un calmante físico o una propiedad aislante por medio de una formulación. En dichas circunstancias, el efecto biológico se puede proporcionar, por ejemplo, por medio de la separación de un tejido biológico de algún agente o ambiente no deseados o por medio del suministro de una superficie de contacto calmante entre el tejido y su entorno. Cuando las composiciones proporcionan dicha propiedad aislante o interfacial, ya sea que incluyan un agente activo de tipo "fármaco" o no, es una ventaja si la composición es suficientemente permanente para permitir un período razonable entre las administraciones.

35

Se han usado y propuesto diferentes métodos para la liberación sostenida de agentes biológicamente activos. Dichos métodos incluyen composiciones administradas por vía oral, de liberación lenta, tales como comprimidos recubiertos, formulaciones diseñadas para la absorción gradual, tales como parches transdérmicos e implantes de liberación lenta como "varillas" implantadas debajo de la piel.

40

Un método por el que se ha propuesto la liberación gradual de un agente activo se conoce como inyección de "depósito". En este método, se formula un agente bioactivo con vehículos que suministran una liberación gradual de un agente activo durante un período de varias horas, días, semanas o incluso meses. Estos se basan a menudo en una matriz degradante que se degrada gradualmente y/o se dispersa en el organismo para liberar el agente activo.

45

Existe un enorme potencial en el uso de péptidos (incluyendo las proteínas) para tratar diversos estados patológicos, así como la profilaxis y la mejora de la salud general y del bienestar de los sujetos. Sin embargo, el rendimiento de los agentes peptídicos administrados, en general, está limitado por su baja biodisponibilidad, que, a su vez, está causada por la rápida degradación de los péptidos y de las proteínas en los fluidos biológicos. Esto aumenta la dosis que debe administrarse y, en muchos casos, restringe las vías eficaces de administración. Estos efectos se acentúan por la permeabilidad a menudo limitada de los péptidos y de las proteínas a través de las membranas biológicas.

50

Los péptidos y las proteínas que se administran al organismo del mamífero (por ejemplo, por vía oral, intramuscular, etc.) son sometidos a degradación por varias enzimas proteolíticas y sistemas presentes en todo el organismo. Los sitios conocidos de actividad de peptidasa incluyen el estómago (por ejemplo, pepsina) y el tracto intestinal (por ejemplo, tripsina, quimotripsina y otros), pero se encuentran otras peptidasas (por ejemplo, aminopeptidasas, carboxipeptidasas, etc.) en todo el organismo. Tras la administración oral, la degradación gástrica e intestinal reduce la cantidad de péptido o proteína que podría ser absorbida a través del revestimiento de la superficie del intestino y, de esta manera, disminuye su biodisponibilidad. De manera similar, los péptidos libres y las proteínas en el flujo sanguíneo de los mamíferos también están sometidos a degradación enzimática (por ejemplo, por medio de proteasas plasmáticas, etc.).

60

65

Algunos pacientes sometidos a tratamiento normalmente necesitarán que la dosis terapéutica se mantenga durante un período considerable y/o un tratamiento continuo durante meses o años. Por lo tanto, un sistema de depósito que permita la carga y la liberación controlada de una dosis mayor durante un período mayor ofrecería una ventaja considerable sobre los sistemas de administración convencionales.

El más común de los métodos establecidos de inyección de depósito se basa en un sistema de depósito polimérico. Esto es normalmente un polímero biodegradable tal como el poli (ácido láctico) (PLA) y/o el poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), y puede presentarse en forma de una solución en un disolvente orgánico, un prepolímero mezclado con un iniciador, partículas de polímero encapsuladas o microesferas de polímero. El polímero o las partículas de polímero atrapan el agente activo y se degradan gradualmente liberando el agente mediante difusión lenta y/o mientras se absorbe la matriz. Los ejemplos de dichos sistemas incluyen los descritos en los documentos US 4938763, US 5480656 y US 6113943, y pueden dar lugar a la administración de agentes activos durante un período de hasta varios meses. Estos sistemas, sin embargo, tienen una serie de limitaciones que incluyen la complejidad de la fabricación y la dificultad en la esterilización (especialmente las microesferas). La irritación local causada por el ácido láctico y/o glicólico que se libera en el sitio de la inyección es también una desventaja notoria. También suele existir un procedimiento complejo para preparar la dosis de inyección a partir de un precursor en polvo que requiere la reconstitución del sistema antes de la administración a un sujeto, por ejemplo, mediante inyección.

Los péptidos se pueden administrar mediante sistemas tales como el sistema de administración Alkermes Medisorb®, que consiste en microesferas de polímeros biodegradables. Dichas formulaciones de microesferas de polímero, en general, deben administrarse por medio de una aguja de tamaño ajustable, normalmente de calibre 20 o mayor. Esto es necesario como resultado de la naturaleza de los sistemas de dosificación poliméricos usados, que son normalmente suspensiones poliméricas.

Evidentemente, sería una ventaja proporcionar un sistema de baja viscosidad, tal como una solución homogénea, una dispersión de partículas finas, o fase L₂, que podría administrarse fácilmente a través de una aguja estrecha, disminuyendo de esta manera la incomodidad del paciente durante el procedimiento. Esta facilidad de administración es particularmente importante cuando los pacientes están bajo un régimen de autoadministración y pueden estar autoadministrándose ya varias veces al día. Proporcionar una formulación sostenida con una duración de unos cuantos días, pero que sea lo suficientemente compleja de administrar como para requerir el tratamiento de un profesional de la salud, no será ventajoso para todos los pacientes que precisen una administración diaria o de dos veces al día, y será probablemente más costoso. Proporcionar una formulación que proporcione una duración lo suficientemente larga para justificar una visita a un profesional de la salud para su administración y/o un preparado que pueda autoadministrarse y reducir el tiempo de preparación de los profesionales de la salud o los pacientes antes de la administración propiamente dicha, son todos asuntos importantes.

Desde el punto de vista del suministro de fármacos, las composiciones de depósito de polímeros también tienen la desventaja de aceptar solamente cargas relativamente bajas de fármacos y tienen un perfil de liberación "abrupta/retrasada". La naturaleza de la matriz polimérica, especialmente cuando se aplica como una solución o un prepolímero, provoca una liberación inicial abrupta del fármaco cuando se administra primero la composición. A esto le sigue un período de liberación baja mientras que comienza la degradación de la matriz, seguido finalmente de un aumento en la velocidad de liberación hasta el perfil sostenido deseado. Este perfil de liberación "abrupta/retrasada" puede provocar que la concentración *in vivo* del agente activo estalle por encima de la ventana funcional inmediatamente después de la administración, descendiendo luego hasta la parte inferior de la ventana funcional durante el período de retraso antes de alcanzar una concentración funcional sostenida. Evidentemente, desde un punto de vista toxicológico y funcional, este perfil de liberación "abrupta/retrasada" no es deseable, y puede resultar peligroso. También puede limitar la concentración de equilibrio que se puede proporcionar debido al peligro de efectos adversos en el punto "máximo".

Una clase de hormona peptídica que se beneficia, en particular, de una concentración *in vivo* estable, de muy "baja liberación abrupta" son los agonistas del receptor de somatostatina, tales como pasireotida (SOM230). Los ensayos *in vivo* sugieren que estos péptidos son particularmente beneficiosos cuando se mantienen a una concentración en plasma estable y como una hormona reguladora, la somatostatina y sus análogos probablemente se beneficiarán particularmente de un nivel en plasma estable. Esto no solamente sugiere que una composición de depósito sería una ventaja para evitar "picos" en la concentración tras la administración y/o dosificación diaria repetida, sino que además dicha composición de depósito debería tener un perfil de liberación lo más plano posible durante el período terapéutico.

Las formulaciones de liberación controlada normalmente se generan a partir de polímeros biocompatibles en forma de, por ejemplo, implantes o perlas inyectables. La formulación más importante en la actualidad de pasireotida, por ejemplo (pasireotida LAR), comprende micropartículas de poli(D,L-láctido-co-glicólido). Existe una formulación correspondiente para la octreotida. Las formulaciones de microesferas de polímero deben administrarse, por lo general, a través de una aguja de tamaño ajustable, normalmente de calibre 20 o mayor. Esto es necesario debido a la naturaleza de los sistemas de dosificación poliméricos usados, que son normalmente suspensiones poliméricas. Sería una ventaja proporcionar un sistema de baja viscosidad, tal como una solución homogénea, una dispersión de

partículas finas, o fase L₂, que podría administrarse fácilmente a través de una aguja estrecha, disminuyendo de esta manera la incomodidad del paciente durante el procedimiento. La facilidad de administración es particularmente significativa cuando los pacientes se autoadministran, pero también reduce la carga de los profesionales de la salud a la hora de realizar la administración.

Los sistemas de depósito previos han tratado de abordar el problema de la liberación abrupta. En particular, se ha propuesto el uso de ácido poliláctico hidrolizado y la inclusión de copolímeros de bloque de ácido poliláctico-polietilenglicol para proporcionar el sistema polimérico de "baja liberación abrupta" descrito en los documentos US 6113943 y US 6630115. Estos sistemas proporcionan perfiles mejorados, pero el efecto de liberación abrupta/retardada permanece, y no se abordan otras cuestiones como la irritación provocada por el uso de polímeros que producen productos de degradación ácida.

Una alternativa a los sistemas de depósito basados en polímeros más establecidos es el uso de una matriz de liberación lenta a base de lípidos que comprende una fase cristalina líquida. Se han propuesto sistemas de este tipo, por ejemplo, en los documentos US 5151272 y WO2005/117830. Dichas composiciones tienen muchas ventajas y son potencialmente muy eficaces, pero en algunas situaciones puede ser ventajoso contar con composiciones a base de lípidos que sean todavía más duraderas, más resistentes a la degradación química y/o enzimática, y/o más robustas físicamente que aquellas propuestas en la bibliografía conocida.

La formación de fases no laminares en determinadas regiones de la molécula anfifílica (por ejemplo, lípido)/agua, molécula anfifílica/aceite y los diagramas de fase de molécula anfifílica/aceite/agua es un fenómeno bien conocido. Dichas fases incluyen fases cristalinas líquidas no laminares tales como la cúbica P, la cúbica D, la cúbica G, la micelar cúbica y fases hexagonales que son fluidos a nivel molecular, pero que muestran un orden significativo de largo alcance, la fase L3 que comprende una red bicontinua interconectada múltiple de láminas de doble capa que son no laminares, pero que carecen del orden de largo alcance de las fases cristalinas líquidas. Dependiendo de la curvatura media de las láminas o capas anfifílicas, estas fases se pueden describir como normales (curvatura media hacia la región no polar) o invertidas (curvatura media hacia la región polar).

El conocimiento de la curvatura espontánea o preferida de un determinado componente permite algún grado de predicción en cuanto a qué estructuras se formarán o se pueden formar mediante esa molécula anfifílica en las mezclas acuosas. Sin embargo, particularmente en lo que a las mezclas de moléculas anfifílicas se refiere, la naturaleza exacta de la estructura de fases y las propiedades físicas de la composición dependerá en gran medida de la interacción específica de los componentes entre sí y/o con el disolvente y otros componentes de las mezclas.

Las fases cristalinas líquidas no laminares y L3 formadas por determinadas moléculas anfifílicas y las mezclas de estas son sistemas termodinámicamente estables. Es decir, que no son simplemente un estado meta-estable que se separará y/o se formará en capas, fases laminares o similares, sino que son la forma termodinámica estable de la mezcla de lípidos/disolventes.

Los primeros intentos de desarrollo de formulaciones de depósito de lípidos, tales como, por ejemplo, las de los documentos US 5151272 y US 5807573, usando fases cristalinas líquidas podrían, en algunos casos, ser eficaces en términos de suministro, pero su desempeño no fue precisamente ideal en otras propiedades críticas. En particular, las fases cristalinas líquidas cúbicas son de naturaleza relativamente viscosa. Esto hace que la aplicación con una jeringa convencional sea dificultosa y posiblemente dolorosa para el paciente, y hace que la esterilización por filtración no sea posible dado que la composición no se puede pasar a través de la membrana de poros finos.

Por ejemplo, el documento WO2005/117830 proporciona un sistema mejorado que tiene baja viscosidad a fin de mejorar la facilidad de fabricación, la manipulación y la administración con una jeringa convencional, permitiendo la filtración estéril y reduciendo el dolor de la inyección al paciente. Sin embargo, para las formulaciones de depósito a largo plazo y/o para las formulaciones que tienen propiedades protectoras o calmantes (tales como formulaciones de recubrimiento superficial para su uso, por ejemplo, en aplicaciones por vía oral), una propiedad crucial está relacionada con la robustez del gel formado por la preformulación en presencia de, por ejemplo, fluidos corporales acuosos hacia la degradación mecánica y/o química por ejemplo, erosión/fragmentación/disolución por agentes de acción superficial endógenos (tensioactivos), enzimas degradantes de lípidos y/o fracturas físicas.

Los presentes inventores han establecido ahora que el suministro de una preformulación que comprende componentes anfifílicos particulares, un disolvente biológicamente tolerable y al menos un agente activo peptídico que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina, especialmente en una fase de viscosidad baja tal como una solución molecular, le otorga a la preformulación una robustez mecánica y/o química/enzimática considerablemente mejorada. Además, la preformulación mantiene muchas o todas las ventajas de los sistemas de depósito de lípidos anteriores, es decir, resulta fácil de fabricar, puede ser filtrada estérilmente y tiene baja viscosidad (permitiendo una administración fácil y menos dolorosa), permite que un alto nivel de agentes activos peptídicos se incorporen (por lo tanto, permite el uso de una cantidad más pequeña de la composición) y/o forma una composición de depósito no laminar deseada *in vivo* que tiene un perfil de liberación "abrupta" o "no abrupta".

También es posible sostener las ventajas en función de la naturaleza protectora y/o calmante de las composiciones. Las composiciones además se forman a partir de materiales que son no tóxicos, biotolerables y biodegradables.

Debido a su resistencia mejorada a la degradación a partir de la erosión y/o la fragmentación mediante medios físicos y/o químicos, la preformulación es especialmente adecuada para la formación de composiciones de depósito después de la administración parenteral durante el suministro de fármacos de larga duración, por ejemplo, de varios días a varios meses después de la administración parenteral. Las composiciones también son ventajosas para la administración no parenteral (por ejemplo, local o tópica) a las cavidades corporales y/o superficies del organismo u otras partes del organismo.

En particular, las composiciones de la presente invención son más resistentes a la degradación química/biológica, y su resistencia mecánica ha mejorado en comparación con los sistemas de depósito de lípidos existentes, al tiempo que conserva la capacidad de autoensamblarse espontáneamente *in situ*. Cuando se probó en sistemas de degradación/fragmentación causantes de turbidez tras la ruptura del depósito, se demostró que el factor de turbidez de las presentes formulaciones es un factor diez veces inferior que para los anteriores sistemas de formación de cristal líquido basados en lípidos. Esto hace que las composiciones de la invención sean particularmente eficaces en términos de longevidad de liberación. También son adecuadas para la aplicación en zonas con grandes problemas de erosión/degradación, por ejemplo, las aplicaciones por vía oral o las aplicaciones en el tracto GI inferior. En el documento WO2006/075124 A1, se describe una composición de baja viscosidad, a base de lípidos, que comprende la liberación controlada de análogos de somatostatina tales como octeotrida.

Se describe una composición de liberación lenta, a base de lípidos, basada en fosfatidilcolina y otros componentes de lípidos en el documento WO2006/131730 para GLP-1 y sus análogos. Se trata de una formulación sumamente eficaz, pero la concentración del agente activo que puede incluirse en la formulación está limitada por su solubilidad. Evidentemente, una concentración más alta del agente activo junto con una robustez mecánica y/o química/enzimática mejorada contempla la posibilidad de productos de depósito de incluso mayor duración, de productos que mantienen una concentración sistémica superior y de productos que tienen un volumen de inyección menor, factores estos que ofrecen una ventaja considerable en las circunstancias adecuadas. Por lo tanto, sería de gran valor establecer una forma a través de la cual las concentraciones superiores de agentes activos puedan incluirse en una formulación de depósito a base de lípidos.

Los presentes inventores han establecido ahora que, al incorporar al menos un disolvente polar, se puede generar una preformulación que aborde muchos de los déficits de las formulaciones de depósito conocidas, y esta se puede aplicar para proporcionar una liberación controlada y mejorada de un agente activo peptídico que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina. Mediante el uso de componentes específicos en proporciones cuidadosamente seleccionadas y en particular con una mezcla de alcohol y un disolvente polar, se puede generar una formulación de depósito robusta que tenga una combinación de propiedades que supera el desempeño incluso de las composiciones de liberación controlada de lípidos conocidas.

Sumario de la invención

Si se contempla desde un primer aspecto, la invención proporciona de este modo una preformulación que comprende una mezcla, cristalina no líquida, de baja viscosidad de:

- a. del 25 al 55 % en peso de al menos un diacilglicerol y/o al menos un tocoferol;
- b. del 25 al 55 % en peso de al menos un componente fosfolípido que comprende fosfolípidos que tienen
 - i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 50 % de fosfatidiletanolamina y
 - ii. dos cadenas de acilo, cada una de las cuales tiene independientemente de 16 a 20 átomos de carbono, en la que al menos una cadena de acilo tiene al menos una insaturación en la cadena de carbono, y no hay más de cuatro insaturaciones en las dos cadenas de carbono;

en la que dicho componente fosfolípido b) comprende más del 50 % de fosfatidiletanolamina (PE);

- c. del 5 al 25 % en peso de al menos un disolvente biocompatible, orgánico, de baja viscosidad, que contiene oxígeno;

en la que del 0,1 al 10 % en peso de al menos un agente activo peptídico que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina está disuelto o disperso en la mezcla de baja viscosidad;

en la que la preformulación tiene una viscosidad de 0,1 a 5.000 mPas a 20 °C;

y en la que la preformulación forma o es capaz de formar al menos una estructura de fase no laminar (por ejemplo, cristalina líquida no laminar) tras entrar en contacto con un fluido acuoso.

Generalmente, el fluido acuoso será un fluido corporal tal como un fluido de una superficie mucosa, lágrimas, sudor, saliva, fluido gastrointestinal, fluido extravascular, fluido extracelular, fluido intersticial o plasma, y la preformulación formará una estructura de fase cristalina líquida al entrar en contacto con una superficie, zona o cavidad corporal (por ejemplo, *in vivo*) al entrar en contacto con un fluido corporal acuoso. La preformulación de la invención puede

contener opcionalmente una determinada cantidad de agua antes de la administración, pero esta no bastará para originar la formación de la fase cristalina líquida necesaria.

Por lo tanto, en una realización aplicable a todos los aspectos de la invención, la preformulación comprende además:

d. del 1 al 20 % en peso de al menos un disolvente polar de los componentes a) + b) + c) + d), preferentemente donde dicho disolvente polar tiene una constante dieléctrica de al menos 28 medida a 25 °C, más preferentemente al menos 30 medida a 25 °C.

Se desvela un método de suministro de un agente activo peptídico que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina al organismo de un humano o un animal no humano (preferentemente un mamífero), método que comprende administrar una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad, cristalina no líquida de:

a. del 25 al 55 % en peso de al menos un diacilglicerol y/o al menos un tocoferol;
b. del 25 al 55 % en peso de al menos un componente fosfolípido que comprende fosfolípidos que tienen

i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 50 % de fosfatidiletanolamina y
ii. dos cadenas de acilo, cada una de las cuales tiene independientemente de 16 a 20 átomos de carbono, en la que al menos una cadena de acilo tiene al menos una insaturación en la cadena de carbono, y no hay más de cuatro insaturaciones en las dos cadenas de carbono;

en la que dicho componente fosfolípido b) comprende más del 50 % de fosfatidiletanolamina (PE);

c. del 5 al 25 % en peso de al menos un disolvente biocompatible, orgánico, de baja viscosidad, que contiene oxígeno;

y del 0,1 al 10 % en peso de al menos un agente activo peptídico que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina disuelto o disperso en la mezcla de baja viscosidad;

en la que la preformulación tiene una viscosidad de 0,1 a 5.000 mPas a 20 °C; por medio de la cual se forma al menos una estructura de fase cristalina líquida no laminar al entrar en contacto con un fluido acuoso *in vivo* después de la administración.

El método de administración adecuado para el método anterior de la invención será un método apropiado para la afección que se vaya a tratar y el agente activo peptídico usado. Se formará, por lo tanto, un depósito parenteral mediante administración parenteral (por ejemplo, subcutánea o intramuscular) al tiempo que se puede formar una composición de depósito bioadhesiva no parenteral (por ejemplo, tópica) mediante la administración en la superficie cutánea, en las membranas mucosas y/o en las uñas, en las superficies oftalmológicas, nasales, orales o internas, o en cavidades tales como la cavidades oral, nasal, vaginal o bucal, la bolsa periodontal o las cavidades formadas tras la extracción de una estructura implantada o natural, o antes de la inserción de un implante (por ejemplo, una prótesis, un estent, un implante cosmético, dental, un emplaste dental u otro implante).

Se desvela un método para la preparación de una composición cristalina líquida que comprende exponer una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad, cristalina no líquida de:

a. del 25 al 55 % en peso de al menos un diacilglicerol y/o al menos un tocoferol;
b. del 25 al 55 % en peso de al menos un componente fosfolípido que comprende fosfolípidos que tienen

i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 50 % de fosfatidiletanolamina y
ii. dos cadenas de acilo, cada una de las cuales tiene independientemente de 16 a 20 átomos de carbono, en la que al menos una cadena de acilo tiene al menos una insaturación en la cadena de carbono, y no hay más de cuatro insaturaciones en las dos cadenas de carbono;

en la que dicho componente fosfolípido b) comprende más del 50 % de fosfatidiletanolamina (PE);

c. del 5 al 25 % en peso de al menos un disolvente biocompatible, orgánico, de baja viscosidad, que contiene oxígeno;

y del 0,1 al 10 % en peso de al menos un agente activo peptídico que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina disuelto o disperso en la mezcla de baja viscosidad en un fluido acuoso *in vivo*.

en la que la preformulación tiene una viscosidad de 0,1 a 5.000 mPas a 20 °C.

La composición cristalina líquida formada en dicho método puede ser bioadhesiva como se describe en el presente documento. Otro aspecto de la invención, por lo tanto, reside en la generación de una formulación bioadhesiva mediante la administración de cualquier precursor de formulación (preformulaciones) indicado en el presente documento a una superficie corporal, tal como las superficies corporales indicadas en el presente documento. El aumento de la robustez de la composición de la invención la hace particularmente adecuada para la administración

de agentes activos a lo largo de un período de mayor duración. Además, la composición demuestra una resistencia a la erosión mejorada, lo que aumenta también la duración de la administración permitiendo, por ejemplo, una inyección al mes o una cada tres meses (una por trimestre). En particular, debido a que las formulaciones de la presente invención muestran una resistencia inusual o sorprendente a la degradación por los sistemas digestivos, tales como los ácidos biliares, una aplicación adicional muy ventajosa de las presentes formulaciones se encuentra en la administración por vía oral, donde otros sistemas de tipo depósito no son adecuados. Los métodos de administración parenterales o por vía oral son, por tanto, los más preferidos para la presente composición.

Considerada desde otro aspecto más, la presente invención proporciona un proceso para la formación de una preformulación adecuada para la administración de un agente activo peptídico a un sujeto (preferentemente un mamífero), proceso que comprende la formación de una mezcla de baja viscosidad, cristalina, no líquida de

- a. del 25 al 55 % en peso de al menos un diacilglicerol y/o al menos un tocoferol;
- b. del 25 al 55 % en peso de al menos un componente fosfolípido que comprende fosfolípidos que tienen

- i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 50 % de fosfatidiletanolamina y
- ii. dos cadenas de acilo, cada una de las cuales tiene independientemente de 16 a 20 átomos de carbono, en la que al menos una cadena de acilo tiene al menos una insaturación en la cadena de carbono, y no hay más de cuatro insaturaciones en las dos cadenas de carbono;

en la que dicho componente fosfolípido b) comprende más del 50 % de fosfatidiletanolamina (PE);

- c. del 5 al 25 % en peso de al menos un disolvente biocompatible, orgánico, de baja viscosidad, que contiene oxígeno;

y disolver o dispersar del 0,1 al 10 % en peso de al menos un agente activo peptídico que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina en la mezcla de baja viscosidad, o en al menos uno de los componentes a, b o c antes de la formación de la mezcla de baja viscosidad; en la que la preformulación tiene una viscosidad de 0,1 a 5.000 mPas a 20 °C.

Los métodos para la formación de preformulaciones de la presente invención comprenderán preferentemente la mezcla de los componentes a), b) y c) (y d) si está presente), dado que estos compuestos se describen en el presente documento. Dicho método de mezcla puede comprender, en una realización, la mezcla de componentes a) y b) antes de la adición del componente c). De manera alternativa o adicional, la mezcla de componentes a), b) y c) puede comprender el calentamiento de una mezcla de estos componentes a una temperatura superior a 24 °C (por ejemplo, de 25 a 50 °C) durante un período adecuado (por ejemplo, de 1 a 24 horas). Dicho método se realizará preferentemente en condiciones tales que se genere la mezcla homogénea transparente de fase única.

Considerada desde otro aspecto, la invención proporciona además el uso de una mezcla de baja viscosidad, cristalina no líquida de:

- a. del 25 al 55 % en peso de al menos un diacilglicerol y/o al menos un tocoferol;
- b. del 25 al 55 % en peso de al menos un componente fosfolípido que comprende fosfolípidos que tienen

- i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 50 % de fosfatidiletanolamina y
- ii. dos cadenas de acilo, cada una de las cuales tiene independientemente de 16 a 20 átomos de carbono, en la que al menos una cadena de acilo tiene al menos una insaturación en la cadena de carbono, y no hay más de cuatro insaturaciones en las dos cadenas de carbono;

en la que dicho componente fosfolípido b) comprende más del 50 % de fosfatidiletanolamina (PE);

- c. del 5 al 25 % en peso de al menos un disolvente biocompatible, orgánico, de baja viscosidad, que contiene oxígeno;

en la que del 0,1 al 10 % en peso de al menos un agente activo peptídico que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina está disuelto o disperso en la mezcla de baja viscosidad;

en la que la preformulación tiene una viscosidad de 0,1 a 5.000 mPas a 20 °C;

en la fabricación de una preformulación para su uso en la administración sostenida de dicho agente activo, siendo dicha preformulación capaz de formar al menos una estructura de fase cristalina líquida no laminar tras el contacto con un fluido acuoso. Dicho uso puede ser en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento, la prevención y/o el alivio de cualquier afección indicada en el presente documento.

En otro aspecto más, se desvela un método de tratamiento o profilaxis de un sujeto animal humano o no humano (preferentemente, un mamífero) que comprende la administración de una preformulación de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

En un aspecto correspondiente, la presente invención proporciona una preformulación, tal como se describe en cualquier realización del presente documento, para su uso en terapia, tal como para su uso en cualquiera de las terapias descritas en el presente documento. Por lo tanto, las preformulaciones pueden usarse en el tratamiento, la prevención y/o el alivio de cualquier afección indicada en el presente documento.

Las preformulaciones de la presente invención son sumamente ventajosas, ya que son estables para el almacenamiento prolongado en su forma final "lista para la administración". Como resultado, estas pueden ser fácilmente suministradas para la administración ya sea por profesionales médicos o por los propios pacientes o sus cuidadores, que no deben ser necesariamente profesionales médicos plenamente capacitados, y pueden no tener la experiencia o las habilidades necesarias para realizar preparaciones siguiendo complejas instrucciones/esquemas de reconstitución.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un dispositivo de administración desechable (que también incluye un componente de dispositivo) precargado con una o más de una dosis medida de una preformulación de la presente invención. Dicho dispositivo contendrá normalmente, en una realización, una única dosis lista para la administración y, en general, estará envasado de manera estéril de forma que la composición se almacene dentro del dispositivo hasta la administración. Dicha realización es particularmente adecuada para los aspectos de depósito de la invención y es muy adecuada para los aspectos de depósito parenterales. Los dispositivos adecuados incluyen cartuchos, ampollas y, en particular, jeringas y cilindros de jeringa, ya sea con agujas integradas o con acoplamientos convencionales (por ejemplo, Luer), adaptados para llevar una aguja desechable adecuada. En una realización alternativa, el dispositivo puede contener múltiples dosis o administraciones (por ejemplo, de 2 a 100 dosis o administraciones) de la preformulación. Dicha realización es particularmente adecuada para los aspectos de la presente invención en los que se generan formulaciones (en especial, formulaciones bioadhesivas) para su administración no parenteral (por ejemplo, tópica).

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona, por lo tanto, un dispositivo de administración desechable precargado con al menos una dosis medida de una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

- a. del 25 al 55 % en peso de al menos un diacilglicerol y/o al menos un tocoferol;
- b. del 25 al 55 % en peso de al menos un componente fosfolípido que comprende fosfolípidos que tienen
 - i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 50 % de fosfatidiletanolamina y
 - ii. dos cadenas de acilo, cada una de las cuales tiene independientemente de 16 a 20 átomos de carbono, en la que al menos una cadena de acilo tiene al menos una insaturación en la cadena de carbono, y no hay más de cuatro insaturaciones en las dos cadenas de carbono;

en la que dicho componente fosfolípido b) comprende más del 50 % de fosfatidiletanolamina (PE);

- c. del 5 al 25 % en peso de al menos un disolvente biocompatible, orgánico, de baja viscosidad, que contiene oxígeno;

en la que del 0,1 al 10 % en peso de al menos un agente activo peptídico que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina está disuelto o disperso en la mezcla de baja viscosidad;

en la que la preformulación tiene una viscosidad de 0,1 a 5.000 mPas a 20 °C

y en la que la preformulación forma o es capaz de formar al menos una estructura de fase cristalina líquida no laminar al entrar en contacto con un fluido acuoso.

Los dispositivos precargados de la presente invención pueden ser incluidos en forma adecuada en un kit de administración, kit que también constituye un aspecto adicional de la invención. En otro aspecto más, la invención proporciona así un kit para la administración de al menos un agente activo peptídico que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina, conteniendo dicho kit una dosis medida de una preformulación de la invención y, opcionalmente, un dispositivo de administración o componente del mismo. Preferentemente, la dosis se colocará dentro del dispositivo o componente, siendo adecuada para administración i.m o preferentemente s.c. Los kits pueden incluir componentes de administración adicional tales como agujas, hisopos, etc., y contendrán opcional y preferentemente instrucciones para la administración. Normalmente, dichas instrucciones se referirán a la administración por una vía, según se describe en el presente documento, y/o para el tratamiento de una enfermedad indicada anteriormente en el presente documento.

En otro aspecto más, la invención proporciona además un kit para la administración de al menos un agonista del receptor de somatostatina, kit que contiene una dosis medida de una formulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

- a. del 25 al 55 % en peso de al menos un diacilglicerol y/o al menos un tocoferol;
- b. del 25 al 55 % en peso de al menos un componente fosfolípido que comprende fosfolípidos que tienen

- i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 50 % de fosfatidiletanolamina y
- ii. dos cadenas de acilo, cada una de las cuales tiene independientemente de 16 a 20 átomos de carbono, en la que al menos una cadena de acilo tiene al menos una insaturación en la cadena de carbono, y no hay más de cuatro insaturaciones en las dos cadenas de carbono;

5 en la que dicho componente fosfolípido b) comprende más del 50 % de fosfatidiletanolamina (PE);
 c. del 5 al 25 % en peso de al menos un disolvente biocompatible, orgánico, de baja viscosidad, que contiene oxígeno;

10 en la que del 0,1 al 10 % en peso de al menos un agente activo peptídico que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina está disuelto o disperso en la mezcla de baja viscosidad;
 en la que la preformulación tiene una viscosidad de 0,1 a 5.000 mPas a 20 °C;

15 y donde la preformulación forma o es capaz de formar al menos una estructura de fase cristalina líquida no laminar al entrar en contacto con un fluido acuoso.

Descripción detallada

20 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "mezcla de baja viscosidad" se usa para indicar una mezcla que puede ser fácilmente administrada a un sujeto y, en particular, fácilmente administrada por medio de una jeringa convencional y la disposición de la aguja. Esto se puede indicar, por ejemplo, por la capacidad de dispensarse desde una jeringa desechable de 1 ml hasta una aguja de 22 awg (o calibre 23) por medio de presión manual. En una realización particularmente preferida, la mezcla de baja viscosidad debería ser una mezcla capaz de atravesar una membrana de filtración estéril convencional, tal como un filtro de jeringa de 0,22 µm. En otras realizaciones
 25 preferidas, una definición funcional similar de una viscosidad adecuada se puede definir como la viscosidad de una preformulación que puede ser pulverizada usando una bomba de compresión o un dispositivo de pulverización presurizado usando equipos de pulverización convencionales. Un intervalo de viscosidad adecuada es de 0,1 a 5.000 mPas. La viscosidad es preferentemente de 1 a 1.000 mPas, más preferentemente de 1 a 800 mPas, tal como de 50 a 750 mPas, y lo más preferentemente de 50 a 500 mPas a 20 °C.

30 Se ha observado que al agregar pequeñas cantidades del disolvente de baja viscosidad, como se indica en el presente documento, se puede producir un cambio significativo en la viscosidad. Por ejemplo, la adición de solo el 5 % del disolvente puede reducir la viscosidad 100 veces y la adición del 10 % puede reducir la viscosidad hasta 10.000 veces. Con el fin de obtener este efecto sinérgico no lineal, al disminuir la viscosidad es importante que se
 35 emplee un disolvente de baja viscosidad y polaridad adecuada. Dichos disolventes incluyen aquellos que se describen en el presente documento.

Los disolventes empleados en la preformulación de la invención deben ser biocompatibles. En particular, se prefiere que los disolventes usados sean halogenados, en particular, disolventes sin cloro. Los disolventes preferentemente
 40 halogenados, especialmente los disolventes clorados, se excluyen de la preformulación de la invención. Por lo tanto, en una realización, las preformulaciones de todos los aspectos de la invención no contienen ninguna cantidad significativa de disolvente halogenado. Por lo tanto, por ejemplo, la cantidad de disolvente halogenado puede estar por debajo del 1 % en peso (por ejemplo, del 0 al 1 % en peso) del peso total de la preformulación. Este será preferentemente inferior al 0,5 %, más preferentemente inferior al 0,1 % y más preferentemente inferior al 0,01 % en
 45 peso.

Los porcentajes o las proporciones que se especifiquen en el presente documento se expresarán en peso a menos que se indique lo contrario o el contexto determine lo contrario. Generalmente, los porcentajes guardarán relación con un grupo específico de componentes tales como el % del peso total de los componentes a), b) y c). Sin
 50 embargo, cuando no se especifique ningún otro criterio, los porcentajes de la formulación precursora total (preformulación) estarán en peso.

Los ejemplos particularmente preferidos de mezclas de baja viscosidad son soluciones moleculares y/o fases isotrópicas tales como fases L₂ y/o L₃. Tal como se ha descrito anteriormente, L₃ es una fase no laminar de láminas interconectadas que tienen alguna estructura de fase pero que carecen del orden de largo alcance de una fase
 55 cristalina líquida. A diferencia de las fases cristalinas que tienen generalmente una alta viscosidad, las fases L₃ tienen una viscosidad más baja. Obviamente, también son adecuadas las mezclas de la fase L₃ y la solución molecular y/o las partículas de la fase L₃ suspendidas en una solución molecular a granel de uno o más componentes. La fase L₂ es conocida como la microemulsión o la fase "micelar invertida". Las mezclas de baja
 60 viscosidad más preferidas son las soluciones moleculares, las fases L₃ y las mezclas de estas. Las fases L₂ son menos preferidas excepto en el caso de las fases L₂ hinchadas, tal como se describe a continuación.

La presente invención proporciona una preformulación que comprende los componentes a, b y c y al menos un agente activo peptídico que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina, como se ha indicado
 65 anteriormente. Una de las ventajas considerables de las preformulaciones de la invención es que los componentes a y b se pueden formular en un intervalo de proporciones. En particular, es posible preparar y usar preformulaciones

de la presente invención que tengan una proporción mucho mayor del componente fosfolípido b) con respecto al diacilglicerol y/o tocoferol sin ningún riesgo para la separación de fases y/o las viscosidades inaceptablemente altas en las preformulaciones. Las proporciones de peso de los componentes a:b pueden ser, por lo tanto, cualquiera entre 70:30 y 30:70 (por ejemplo, de 68,75:31,25 a 31,25:68,75). Preferentemente, las proporciones están en el intervalo de 40:60 a 60:40. Lo más preferentemente, las proporciones están en el intervalo de 45:55 a 55:45, por ejemplo, de 48:52 a 52:48, en especial aproximadamente 50:50.

En una realización preferida de la invención, existe una mayor proporción del componente b que del componente a. Es decir, la proporción en peso a:b está por debajo de 50:50, por ejemplo, de 50:50 a 5:95, preferentemente de 48:52 a 20:80 y más preferentemente de 45:55 a 30:70.

En las preformulaciones de la invención, la cantidad de componente c será suficiente al menos para proporcionar una mezcla de baja viscosidad (por ejemplo, una solución molecular, véase más arriba) de los componentes a, b y c, y será fácilmente determinada por cualquier combinación particular de componentes mediante métodos convencional. El comportamiento de la fase en sí puede analizarse mediante técnicas tales como la observación visual en combinación con la microscopía de luz polarizada, la resonancia magnética nuclear, la difracción de rayos X y la microscopía de electrones de criotransmisión (crio-TEM) para buscar soluciones, fases L_2 o L_3 , o fases cristalinas líquidas. Se puede medir la viscosidad directamente mediante medios convencionales. Tal como se describe anteriormente, una viscosidad práctica adecuada es la que puede inyectarse eficazmente y, en particular, que puede filtrarse en condiciones estériles. Esto se evaluará fácilmente tal como se indica en el presente documento. La cantidad máxima de componente c por incluirse dependerá de la aplicación exacta de la preformulación pero, generalmente, las propiedades deseadas se proporcionarán mediante cualquier cantidad que forme una mezcla de baja viscosidad (por ejemplo, una solución molecular, véase más arriba) y/o una solución con baja viscosidad suficiente. Dado que la administración de cantidades innecesariamente grandes de disolvente a un sujeto, en general, no se desea, la cantidad de componente c normalmente se limitará a no más de diez veces (por ejemplo, tres veces) el mínimo requerido para formar una mezcla de baja viscosidad, preferentemente, no más de cinco veces y más preferentemente no más de dos veces esta cantidad. La composición de la presente invención puede contener, sin embargo, una cantidad mayor de disolvente de la que sería aceptable en una composición de dosificación inmediata. Esto se debe a que el proceso por medio del cual se liberan lentamente los agentes activos (por ejemplo, la formación de capas de fase cristalina líquida tal como se describe en el presente documento) también sirve para retrasar el paso de disolvente desde la composición. Como resultado de ello, se libera el disolvente durante un tiempo determinado (por ejemplo, minutos u horas) en vez de liberarlo instantáneamente de manera que sea mejor tolerado por el organismo.

Como norma general, el peso del componente c normalmente estará entre el 5 y el 25 % del peso total de los componentes a), b) y c) o del peso total de los componentes a), b), c) y d) cuando esté presente el componente d). Esta proporción se encuentra preferentemente en el intervalo del 7 al 20 %, por ejemplo, del 9 al 18 % en peso. Para los depósitos no parenterales (por ejemplo, por vía oral), el componente c) se encuentra preferentemente en el intervalo del 5 al 20 %. Más preferentemente, el componente c) se encuentra en el intervalo del 5 al 15 % en peso.

En una realización aplicable a todos los aspectos de la invención, la preformulación además comprende el componente d), al menos un disolvente polar, que estará presente normalmente del 1 al 20 % en peso de los componentes a) + b) + c) + d). Preferentemente, el componente d) será mayor al 1 % en peso de la preformulación, por ejemplo del 1 al 20 % en peso, especialmente del 2 al 18 % en peso. Más preferentemente, el componente d) se encuentra en el intervalo del 5 al 15 % en peso, especialmente del 6 al 12 % en peso. Preferentemente, dicho disolvente polar puede tener una constante dieléctrica de al menos 28 medida a 25 °C, más preferentemente al menos 30 medida a 25 °C.

Componente a) - Diacilglicerol/Tocoferol

El componente "a", según se indica en el presente documento, es un componente lípido neutro que comprende un grupo de "cabeza" polar y también grupos de "cola" no polar. Generalmente, las partes correspondientes a la cabeza y a la cola de los lípidos estarán unidas por un resto de éster, pero este acoplamiento puede ser por medio de un éter, una amida, un enlace carbono-carbono u otra unión. Específicamente en la preformulación de la invención, el componente a es un diacilglicerol y tiene dos grupos de "cola" no polar.

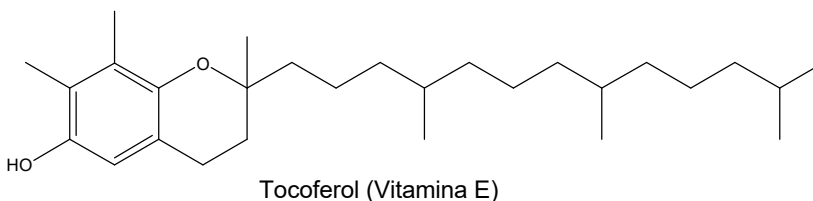
Por lo general, los lípidos monoacilos ("liso") no son tan bien tolerados *in vivo* y cuando estén presentes formarán una pequeña parte del componente a) (por ejemplo, menos del 10 %). Preferentemente, para las composiciones parenterales, habrá en proporción menos del 10 % de lípidos monoacilos del componente a). Preferentemente, para composiciones no parenterales (por ejemplo, por vía oral) habrá en proporción menos del 20 % de lípidos monoacilos del componente a). Los ejemplos de lípidos monoacilos incluyen monooleato de glicerol(GMO).

Los dos grupos no polares pueden tener la misma o distinta cantidad de átomos de carbono y pueden ser cada uno independientemente saturados o no saturados. Ejemplos de grupos no polares incluyen grupos de alqueno y alquilo C_{16} - C_{20} que están presentes normalmente como ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga. Estos se describen a menudo en referencia a la cantidad de átomos de carbono y la cantidad de insaturaciones en la cadena de

carbono. Por lo tanto, CX:Z indica una cadena de hidrocarburo que tiene X átomos de carbono y Z insaturaciones. Los ejemplos incluyen particularmente grupos palmitoilo (C16:0), fitanoilo (C16:0), palmitoleilo (C16:1), estearoilo (C18:0), oleoilo (C18:1), elaidoilo (C18:1), linoleoilo (C18:2), linolenoilo (C18:3) y araquidonoilo (C20:4). Por lo tanto, las cadenas no polares típicas están basadas en ácidos grasos de lípidos ésteres naturales, que incluyen, ácidos palmíticos, fitánicos, palmitólicos, esteáricos, oleicos, eláídicos, linoleicos, linolénicos o araquidónicos o los alcoholes correspondientes. Las cadenas no polares preferibles son grupos C₁₆-C₂₀ (por ejemplo grupos C₁₆ a C₁₈), especialmente grupos C₁₈. Se prefiere más si los grupos de cola no polar del componente a) constan esencialmente de grupos C₁₈ no saturados. Se prefieren especialmente los grupos C18:1 y C18:2 (y sus mezclas), por ejemplo, los grupos oleilo (C18:1) y/o linoleilo (C18:2). Por lo tanto, los diacilgliceroles dioleilos, dilinoleilos y/o oleilos/linoleilos y las mezclas de estos son muy adecuados.

El diacilglicerol, cuando se usa como todo o parte del componente "a", puede ser sintético o puede derivar de fuentes naturales purificadas o modificadas químicamente tales como los aceites vegetales. Pueden usarse mezclas de cualquier cantidad de diacilgliceroles como componente a. Lo más preferentemente, este componente incluirá al menos una parte de dioleato de glicerol (GDO). Un ejemplo muy preferido es el DAG que comprende al menos un 50 % de GDO, preferentemente al menos un 70 % e incluso comprende sustancialmente el 100 %. Cuando la cantidad de GDO está por encima del 50 % o supera el 70 %, la mayor parte del resto (por ejemplo, más del 50 % o más del 75 % del resto) puede ser dilinoleilglicerol y/o oleil linoleil glicerol.

Una clase de compuestos alternativa o adicional muy preferida para su uso como todo o parte del componente a) son los tocoferoles. Tal como se lo usa en el presente documento, la expresión "un tocoferol" se usa para indicar el tocoferol lípido no iónico, conocido a menudo como vitamina E, y/o cualquier sal y/o análogos adecuados de estos. Los análogos adecuados son aquellos que proporcionan el comportamiento de fase, carecen de toxicidad y la fase cambia al ser expuestos a fluidos acuosos que caracterizan las composiciones de la presente invención. Dichos análogos no formarán generalmente estructuras de fase cristalina líquida como un compuesto puro en agua. El tocoferol más preferido es el propio tocoferol que tiene la estructura que sigue a continuación. Evidentemente, en particular cuando este se purifica a partir de una fuente natural, puede haber una pequeña proporción de "contaminante" aparte del tocoferol, pero esto no será suficiente para alterar el comportamiento de fase ventajoso o la falta de toxicidad. Por lo general, un tocoferol no contendrá más del 10 % de compuestos análogos distintos del tocoferol, preferentemente no más del 5 % y más preferentemente no más del 2 % en peso.



En una realización ventajosa adicional de la invención, el componente a) comprende al menos el 50 %, preferentemente al menos el 70 % y más preferentemente comprende esencialmente tocoferoles, en particular el tocoferol que se muestra anteriormente.

Una combinación preferida de constituyentes para el componente a) es una mezcla de al menos un DAG con al menos un tocoferol. Preferentemente el DAG tendrá grupos de cola no polar de alquilo o alquenoilo C₁₆-C₁₈, por ejemplo, grupos oleilo, dioleilo y/o linoleilo. Dichas mezclas incluyen: tocoferol:GDO de 2:98 a 98:2 en peso, por ejemplo, tocoferol:GDO de 10:90 a 90:10 en peso, y especialmente de 20:80 a 80:20 de estos compuestos. También son adecuadas las mezclas similares de tocoferol con otros DAG.

El componente a) puede estar presente en el intervalo del 25 al 55 % en peso del peso total de los componentes a), b) y c) o del peso total de los componentes a), b), c) y d) cuando el componente d) esté presente. Preferentemente, el componente a) estará presente independientemente en el intervalo del 30 al 50 % en peso. Más preferentemente, el componente a) estará presente en el intervalo del 35 al 45 % en peso.

Componente b) - Componente fosfolípido

El componente "b" en la presente invención es al menos un componente fosfolípido que comprende fosfolípidos que tienen

- i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 50 % de fosfatidiletanolamina y
- ii. dos cadenas de acilo cada una de las cuales tiene independientemente de 16 a 20 carbonos, donde al menos una cadena de acilo tiene al menos una insaturación en la cadena de carbono, y donde hay no más de cuatro insaturaciones en las dos cadenas de carbono.

De la misma forma que con el componente a), este componente comprende un grupo de cabeza polar y al menos un grupo de cola no polar. La diferencia entre los componentes a) y b) yace principalmente en el grupo polar. Las partes no polares pueden, por lo tanto, derivarse adecuadamente a partir de ácidos grasos o de los alcoholes correspondientes tratados anteriormente para el componente a). El componente fosfolípido b) comprende

5 fosfolípidos que contienen dos grupos acilo que pueden ser iguales o diferentes.

Los grupos de "cabeza" polar fosfolípidos preferidos incluyen fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), esfingomielina (SM), fosfatidilinositol (PI) y comprenden al menos un 50 % de PE. El grupo polar más preferido es, por lo tanto, la fosfatidiletanolamina (PE). El componente fosfolípido b) comprende al menos un fosfolípido que tiene

10 grupos de cabeza polar que comprenden más del 50 % de PE, preferentemente al menos el 75 % de PE, por ejemplo, al menos el 80 % de PE o al menos el 90 % de PE. Preferentemente, el componente fosfolípido b) comprende al menos un fosfolípido que tiene grupos de cabeza polar compuestos esencialmente por el 100 % de fosfatidiletanolamina (por ejemplo, superior al 90 % de PE o superior al 95 % de PE).

15 En una realización aplicable a todos los aspectos de la invención, el componente b) comprende además al menos un fosfolípido que tiene

i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 90 % de fosfatidilcolina y

20 ii. dos cadenas de acilo, cada una de las cuales tiene independientemente de 16 a 20 carbonos, donde al menos una cadena de acilo tiene al menos una insaturación en la cadena de carbono, y donde hay no más de cuatro insaturaciones en las dos cadenas de carbono.

Preferentemente, el componente fosfolípido b) comprenderá fosfolípidos seleccionados de fosfatidiletanolaminas y mezclas de fosfatidiletanolaminas con al menos un fosfolípido seleccionado de fosfatidilcolinas, fosfatidilinositoles y

25 esfingomielinas. El componente fosfolípido b) comprende al menos el 50 % de PE, preferentemente al menos el 70 % de PE y lo más preferentemente al menos el 80 % de PE. El componente b) puede consistir esencialmente en 100 % de PE (por ejemplo, >95 % de PE).

Un componente fosfolípido típico b) puede comprender PE y PC en una proporción en el intervalo de 51:49 a 90:10, por ejemplo, de 70:30 a 80:20.

30

Preferentemente, el componente b) comprende un máximo de 25 % de fosfatidilcolina (PC), por ejemplo del 20 % de PC o en el intervalo de 0 al 10 % de PC. Preferentemente, el componente b) comprende un máximo de 25 % de fosfatidilinositol (PI), por ejemplo, de 0 al 10 % de PI. Preferentemente, el componente b) comprende un máximo de

35 25 % de esfingomielina, por ejemplo, de 0 al 10 % de esfingomielina. Más preferentemente, el componente b) comprende un máximo de 25 % de contribuciones combinadas de PC, PI y/o esfingomielina, por ejemplo, de 0 al 10 %.

Lo más preferentemente, el componente fosfolípido b) comprende dioleoil fosfatidiletanolamina (DOPE), PE de soja y/o PE de huevo o mezclas de al menos uno de DOPE/PE de soja/PE de huevo con al menos un diolcoil fosfatidilcolina (DOPC), PC de soja (SPC) y/o PC de huevo (EPC).

40

La parte fosfolípídica puede derivar de una fuente natural. Las fuentes adecuadas de fosfolípidos incluyen huevo, corazón (por ejemplo, bobino), cerebro, hígado (por ejemplo, bobino), leche y fuentes vegetales incluida la soja. Los

45 fosfolípidos de soja y huevo son particularmente preferidos, especialmente PE de soja y/o PE de huevo. Dichas fuentes pueden proporcionar uno o más sustituyentes del componente b que puede comprender una mezcla de fosfolípidos. Preferentemente, el componente b) comprende PE de soja y/o PE de huevo.

El componente fosfolípido b) (en su conjunto) preferentemente forma una fase cristalina líquida hexagonal invertida a

50 37 °C en presencia de una fase acuosa excesiva, por ejemplo, de un exceso de agua.

En una realización preferida, el componente b) comprende DOPE y DOPC y/o PC de soja y/o PC de huevo, preferentemente en una proporción en el intervalo de 65:35 a 90:10, tal como 85:15, por ejemplo, de 70:30 a 80:20.

Dado que las preformulaciones de la invención se deben administrar a un sujeto para la liberación controlada de un agente activo, se prefiere que los componentes a y b sean biocompatibles. En este sentido, se prefiere el uso, por ejemplo, de diacilglicerol y fosfolípidos en vez de compuestos monoacilos (liso). Una excepción a esto que cabe

60 destacarse es el tocoferol, tal como se describe anteriormente. A pesar de tener solamente una cadena de alquilo, este no es un lípido "liso" en el sentido convencional. La naturaleza del tocoferol como una vitamina esencial bien tolerada lo vuelve sumamente biocompatible.

Se prefiere además que los lípidos y fosfolípidos de los componentes a y b sean producidos naturalmente (ya sea que provengan de una fuente natural o que tengan origen sintético). Los lípidos producidos naturalmente tienden a ser tolerables tanto sistémica como localmente con una menor cantidad de inflamación y de reacción del organismo

65 del sujeto. Esto no solo es más cómodo para el sujeto sino que puede aumentar el tiempo de permanencia de la composición de depósito resultante, especialmente para depósitos parenterales dado que se selecciona una menor

actividad del sistema inmunitario para el sitio de administración. En determinados casos, sin embargo, puede ser deseable incluir una parte de un lípido no producido naturalmente en los componentes a y/o b. Este puede ser, por ejemplo, un "lípido éter" en el que los grupos de cola y de cabeza estén unidos por un enlace de éter en vez de un éster. Dichos lípidos que no se producen naturalmente pueden usarse, por ejemplo, para alterar el índice de degradación de la composición de depósito resultante al tener una solubilidad o una vulnerabilidad mayor o menor para analizar mecanismos presentes en el sitio de la liberación de agentes activos. Aunque todas las proporciones se encuentran dentro del alcance de la presente invención, generalmente, al menos el 50 % de cada uno de los componentes a y b serán lípidos producidos en forma natural. Esto será preferentemente de al menos el 75 % y puede ser de hasta el 100 % sustancialmente. Los lípidos derivados de la soja y/o del huevo serán particularmente preferidos.

Dos combinaciones particularmente preferidas de los componentes a y b son GDO con DOPE, y tocoferol con DOPE, especialmente en la región del 35 al 45 % en peso del componente a), del 35 al 45 % en peso del componente b), y del 5 al 20 % en peso del componente c), del peso total de los componentes a), b) y c) (y d), si está presente). En una realización, el componente disolvente c) no comprende PG u otros disolventes polares presentes en el compuesto opcional d). Esto es aplicable particularmente cuando el componente disolvente d) está presente.

Además de los componentes anfífilos a y b, las preformulaciones de la invención también pueden contener componentes anfífilos adicionales a niveles relativamente bajos. En una realización de la invención, la preformulación contiene hasta el 10 %, preferentemente hasta el 7 % (en peso de los componentes a) y b)) de una molécula anfífila cargada, particularmente una molécula anfífila aniónica tal como un ácido graso. Los ácidos grasos preferidos para este fin incluyen ácidos caproicos, caprílicos, cápricos, láuricos, mirísticos, palmíticos, fitánicos, palmitólicos, esteáricos, oleicos, elaidicos, linoleicos, linolénicos, araquidónicos, behénicos o lignocéricos, o los alcoholes correspondientes. Los ácidos grasos preferibles son los ácidos palmíticos, esteáricos, oleicos y linoleicos, particularmente el ácido oleico.

El componente b) puede estar presente en el intervalo del 25 al 55 % en peso del peso total de los componentes a), b) y c). Preferentemente, el componente b) estará presente en el intervalo del 30 al 50 % en peso. Más preferentemente, el componente b) estará presente en el intervalo del 35 al 45 % en peso del peso total de los componentes a), b) y c) o del peso total de los componentes a), b), c) y d) cuando el componente d) esté presente.

Los componentes a) y b) pueden independientemente estar presentes en el intervalo del 25 al 55 % en peso del peso total de los componentes a), b) y c), o del peso total de los componentes a), b), c) y d) cuando el componente d) esté presente. Preferentemente, los componentes a) y b) estarán presentes independientemente en el intervalo del 30 al 50 % en peso. Más preferentemente, los componentes a) y b) estarán presentes independientemente en el intervalo del 35 al 45 % en peso.

Preferentemente, el total de los componentes a) y b) será de al menos el 60 % en peso de los componentes a), b) y c) o del peso total de los componentes a), b), c) y d) cuando el componente d) esté presente.

La totalidad de los componentes lípidos, es decir, el componente a) y el componente b) será preferentemente de al menos el 50 % en peso de la preformulación completa. En una realización, la totalidad de los componentes a), b) y c), el componente opcional d) cuando esté presente y cualquier agente activo opcional que esté presente será de al menos el 70 % en peso de la composición total. Esto puede ser preferentemente de al menos el 80, más preferentemente de al menos el 90 % en peso y, en una realización, la preformulación estará compuesta esencialmente por estos componentes. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "consiste esencialmente en" indica una cantidad de al menos el 90 % o preferentemente al menos el 95 % en peso.

Componente c) - Disolvente

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

El disolvente es tal que una adición relativamente pequeña a la composición que comprende a y b, es decir, por debajo del 20 % (en peso) o más preferentemente por debajo del 10 %, proporciona grandes reducciones de la viscosidad de un orden de magnitud o más. Tal como se describe en el presente documento, la adición del 10 % de disolvente puede reducir dos, tres o incluso cuatro órdenes de magnitud en la viscosidad por encima de la composición libre de disolvente, incluso si la composición es una solución o una fase L2 que no contiene disolvente o que contiene un disolvente no adecuado como el agua (con sujeción al caso especial que se tratará a continuación) o glicerol.

Los disolventes típicos adecuados para uso como componente c incluyen al menos un disolvente seleccionado de alcoholes, cetonas, ésteres (incluidas las lactonas), éteres, amidas y sulfóxidos. Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen etanol e isopropanol. Se prefieren los monooles a los dioles y polioles. Cuando se usan los dioles y polioles, esto se hace preferentemente junto con al menos una cantidad igual de monooles u otro disolvente preferido. Los ejemplos de cetonas incluyen acetona y carbonato de propileno. Los éteres adecuados incluyen dietiléter, glicofurol, monoetiléter de dietilenglicol, dimetilisobarbida y polietilenglicoles. Los ésteres adecuados incluyen acetato de etilo y acetato de isopropilo, y el sulfuro de dimetilo es un disolvente de sulfuro adecuado. Las amidas y los sulfóxidos adecuados incluyen N-metil pirrolidona (NMP), 2 pirrolidona, dimetilacetamida (DMA) y dimetilsulfóxido (DMSO), respectivamente. Los disolventes menos preferidos incluyen dimetil isosorbida, alcohol tetrahidrofuranilo, diglima y lactato de etilo.

Dado que las preformulaciones se deben administrar a un sujeto vivo, es necesario que el componente disolvente c sea suficientemente biocompatible. El grado de esta biocompatibilidad dependerá del método de aplicación y dado que el componente c puede ser cualquier mezcla de disolventes, evidentemente, puede estar presente una cantidad determinada de un disolvente que no sería aceptable en grandes cantidades. En general, sin embargo, el disolvente o la mezcla que forma el componente c no deben provocar reacciones inaceptables en el sujeto en el momento de la administración. Generalmente, dichos disolventes serán hidrocarburos o preferentemente oxígeno que contiene hidrocarburos, ambos opcionalmente con otros sustituyentes tales como grupos que contienen nitrógeno. Es preferible que poco o nada del componente c contenga hidrocarburos sustituidos con halógeno dado que estos tienden a tener una biocompatibilidad más baja. Cuando se necesite una parte de disolvente halogenado, tal como diclorometano o cloroformo, generalmente esta proporción se reducirá al mínimo. Cuando la composición de depósito deba formarse no por vía parenteral, evidentemente, se podrá usar un intervalo más amplio de disolventes que cuando el depósito deba ser parenteral.

El componente c tal como se usa en el presente documento, puede ser un disolvente único o una mezcla de disolventes adecuados, pero generalmente será de baja viscosidad. Esto es importante porque uno de los aspectos claves de la presente invención es que esta proporciona preformulaciones que son de baja viscosidad, y una de las principales funciones de un disolvente adecuado es reducir esta viscosidad. Esta reducción será una combinación del efecto de la viscosidad más baja del disolvente y del efecto de las interacciones moleculares entre el disolvente y la composición lipídica. Una observación de los presentes inventores es que los disolventes que contienen oxígeno de baja viscosidad descritos en el presente documento tienen interacciones moleculares altamente ventajosas e inesperadas con las partes lipídicas de la composición, proporcionando así una reducción no lineal de la viscosidad con la adición de un pequeño volumen de disolvente.

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

Generalmente, el componente c disolvente se perderá al menos parcialmente tras la formación *in vivo* de la composición del depósito o se diluirá por absorción de agua a partir del aire y/o tejido circundante. Es preferible, por lo tanto, que el componente c sea, al menos en alguna medida, miscible y/o dispersable en agua, y al menos no debería repeler el agua en la medida que se evita la absorción de agua. También, en este sentido, se prefieren los disolventes que contienen oxígeno con una cantidad relativamente pequeña de átomos de carbono (por ejemplo, de hasta 10 átomos de carbono, preferentemente hasta 8 átomos de carbono). Obviamente, cuando hay más oxígenos presentes, un disolvente tenderá a permanecer soluble en agua con una mayor cantidad de átomos de carbono. La proporción de carbono con respecto a heteroátomos (por ejemplo, N, O, preferentemente oxígeno) será, por lo tanto, aproximadamente de 1:1 a 6:1, preferentemente de 2:1 a 4:1. Cuando se usa un disolvente con una proporción fuera de estos intervalos preferidos, entonces este no será preferentemente mayor al 75 %, preferentemente no mayor al 50 % en combinación con un disolvente preferido (tal como etanol). Esto puede usarse, por ejemplo, para disminuir la tasa de evaporación del disolvente a partir de la preformulación para controlar la tasa de formación de depósito cristalino líquido.

Preferentemente, el componente c) se selecciona de alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, amidas, sulfóxidos y mezclas de estos. Más preferentemente, el componente c) se selecciona de alcoholes monooles, dioles, trioles, éteres, cetonas y amidas. Los disolventes más preferidos para el componente c) se seleccionan del grupo que consiste en PEG de peso molecular bajo (200-500 Da), etanol, NMP o mezclas de estos. Se prefieren especialmente etanol y NMP o mezclas de estos.

Como se ha mencionado anteriormente, como norma general, el peso del componente c normalmente será entre aproximadamente el 5 y el 25 % del peso total de los componentes a), b) y c) o del peso total de los componentes a), b), c) y d) cuando esté presente el componente d). Esta proporción se encuentra preferentemente (en especial para los depósitos inyectables) en el intervalo del 7 al 20 %, por ejemplo, del 9 al 18 % en peso.

Componente d) opcional - Disolvente polar

Aunque se ha sugerido previamente que las composiciones de liberación controlada de lípidos deberían formularse sustancialmente en ausencia de agua, para evitar la conversión de fases cristalinas líquidas de alta viscosidad, se ha establecido ahora que una cantidad pequeña y controlada cuidadosamente de un disolvente polar, tal como agua, puede proporcionar beneficios considerables. En particular, la inclusión de este disolvente polar (preferentemente que comprende agua) permite mejoras adicionales en el control de la liberación inicial del agente activo, permite una mayor carga estable de algunos agentes activos peptídicos, proporciona una formación de depósito más rápida y/o proporciona una disminución adicional de las molestias tras la inyección. Cualquiera de estos factores proporciona potencialmente una mejora significativa en el contexto de la administración terapéutica de fármacos, la salud de los pacientes y/o la observancia del tratamiento por parte del paciente.

Las preformulaciones de la presente invención, por lo tanto, también pueden contener un disolvente polar, componente d), además del componente c). Una cantidad adecuada de los disolventes combinados, es decir c) + d), será normalmente mayor al 1 % en peso de la preformulación, por ejemplo del 5 al 20 % en peso. Más preferentemente el componente d) está presente en el intervalo del 5 al 15 %, especialmente del 6 al 12 % en peso del total de la composición. El componente d) es preferentemente agua, propilenglicol o mezclas de estos. En un aspecto preferido, la preformulación de la invención contiene etanol como componente c) con agua y/o propilenglicol como componente d).

En una realización, la preformulación comprende al menos el 1,5 % (por ejemplo, al menos el 4,5 %) de agua como parte del componente d) (en peso del total de la composición) y el resto es propilenglicol. Se prefiere al menos el 5 % de agua y que el equilibrio del componente d) sea PG. El componente d) puede comprender o consistir en agua.

En una realización alternativa, el componente d) puede comprender o consistir en propilenglicol.

Los disolventes polares adecuados como componente opcional d) normalmente pueden tener una constante dieléctrica de al menos 28 cuando se mide a 25 °C, por ejemplo de al menos 30 cuando se mide a 25 °C.

Los disolventes polares preferidos incluyen agua, propilenglicol (PG) y N-metil-2-pirrolidona, así como mezclas binarias y ternarias de estos.

Preferentemente, los disolventes polares adecuados como componente opcional d) no se incluyen como parte del componente principal de disolvente c). Por ejemplo, el componente c) puede excluir el agua, el propilenglicol y/o las mezclas de estos.

Preferentemente, el nivel total de los componentes c) y d) no es mayor del 35 % en peso, preferentemente no es mayor del 30 % en peso, preferentemente es del 10 al 30 % en peso, más preferentemente es del 12 al 25 % en peso de los componentes a) + b) + c) + d).

La proporción entre los componentes c) y d) también tiene ventajas potenciales en las composiciones de la invención. En particular, mediante la inclusión de algún disolvente polar que sea miscible con el componente de monoalcohol (especialmente agua), se puede eliminar sustancialmente la leve sensación que puede ser producirse en el sitio de inyección debido al contenido de alcohol. Por lo tanto, en una realización, la proporción en peso de los componentes c):d) puede estar en el intervalo de 30:70 a 70:30, más preferentemente 40:60 a 60:40. En una realización, la cantidad de componente de alcohol c) en peso no es mayor que la cantidad de disolvente polar d). Las proporciones c):d) en intervalos de 30:70 a 50:50, por lo tanto, son apropiadas en dicha realización. Resultan altamente adecuadas las cantidades aproximadamente iguales de los componentes c) y d).

En una combinación preferida, el componente a) es GDO o tocoferol, el componente b) es DOPE o una mezcla de DOPE y PC, el componente c) es etanol, NMP o mezclas de estos, y el componente d) es agua, PG o mezclas de estos, en los intervalos del 35 al 45 % en peso del componente a), del 35 al 45 % en peso del componente b), del 2 al 20 % en peso del componente c) y del 5 al 15 % en peso del componente d).

Una combinación altamente preferida para la preformulación es GDO, DOPE, etanol y agua/propilenglicol o mezclas de estos. Como se ha indicado anteriormente, las cantidades apropiadas de cada componente adecuadas para la combinación son aquellas cantidades indicadas en el presente documento para los componentes individuales, en cualquier combinación.

Preferentemente, los componentes a), b) y c) constituyen entre el 80 y el 95 % en peso de la composición total y el componente d) constituye hasta un 10 a un 20 % en peso de la composición total.

Agente activo peptídico

Las preformulaciones de la presente invención contienen al menos un agente activo peptídico que comprende uno o más agonistas del receptor de somatostatina (descritos de manera equivalente a los "agentes activos" en el presente

documento). Los agentes activos serán formulados a un nivel suficiente para proporcionar una concentración *in vivo* a un nivel funcional (incluidas las concentraciones locales para composiciones tópicas). En algunas circunstancias, uno o más de los componentes a, b y/o c pueden también ser un agente activo, aunque se prefiere que el agente activo no sea uno de estos componentes. Los agentes activos peptídicos más preferidos son péptidos limitados de 6 a 30 α -aminoácidos (por ejemplo, de 6 a 10), preferentemente que comprenden o consisten en al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en SST-14, SST-28, octreotida, lanreotida, pasireotida y vapreotida, o las sales de estos.

Los agentes activos particularmente adecuados incluyen los que normalmente tendrían un tiempo de permanencia en el organismo breve debido a la rápida descomposición o excreción y aquellos con baja biodisponibilidad oral. Estos incluyen agentes activos basados en péptidos en su forma natural o modificada. Al administrar dichos agentes en forma de una composición de depósito formada a partir de la preformulación de la presente invención, los agentes se suministran a un nivel sostenido durante un período de tiempo que puede extenderse durante días, semanas o incluso varios meses, a pesar de tener rápida velocidad de eliminación. Esto ofrece ventajas obvias en términos de la estabilidad y de la observancia del tratamiento por parte del paciente con relación a las múltiples dosificaciones diarias durante el mismo período. En una realización preferida, el agente activo tiene una semivida biológica (una vez dentro del torrente sanguíneo) menor a 1 día, preferentemente menor a 12 horas y más preferentemente menor a 6 horas. En algunos casos, puede ser incluso de 1 a 3 horas o menor. También son agentes adecuados los que tienen baja biodisponibilidad oral con proporción a la que se logra mediante inyección, ya que el agente activo también o como alternativa tiene una biodisponibilidad menor al 20 % o preferentemente menor al 2 %, especialmente menor al 0,2 % y más preferentemente menor al 0,1 % en las formulaciones orales.

Los agentes peptídicos activos incluyen fármacos veterinarios y humanos que se seleccionan del grupo que consiste en somatostatinas y sus péptidos relacionados. Una clase interesante de agentes activos peptídicos adecuados para la invención son hormonas peptídicas, incluidas las de la clase de las hormonas pancreáticas, incluida la somatostatina. Todos los péptidos sintéticos diseñados para tener espectros de afinidad al receptor similares a los péptidos antemencionados también son muy adecuados para la invención.

Otra ventaja considerable de las composiciones de depósito de la presente invención es que los agentes activos se liberan de forma gradual durante períodos prolongados sin necesidad de repetir la dosificación. Por lo tanto, las composiciones son altamente adecuadas para situaciones en las que la observancia del tratamiento por parte del paciente es difícil o no fiable, o en las que es muy importante tener una dosificación nivelada, tal como en el caso de los activos que alteran el estado de ánimo, los activos con una ventana terapéutica estrecha y los que se administran a niños o a personas con un estilo de vida incompatible con una pauta de dosificación fiable, así como activos "de estilo de vida" en los que la inconveniencia de repetir las dosis puede superar el beneficio del activo. Los péptidos catiónicos son particularmente adecuados para su uso cuando una parte de la preformulación comprende una molécula anfifílica aniónica, tal como un ácido graso o un lípido aniónico, incluidos el ácido fosfatídico, el fosfatidilglicerol, la fosfatidilserina. En esta realización, los péptidos preferidos incluyen la pasireotida, la octreotida y la lanreotida.

En un aspecto preferido de la presente invención, la composición de la invención es tal que se forma una fase cúbica micelar invertida (I_2) o una fase mixta que incluye la fase I_2 tras la exposición a fluidos acuosos y se incluye un agente activo en la composición. Los agentes activos polares particularmente adecuados incluyen péptidos, incluidos los que se indicaron anteriormente. Las octreotidas peptídicas y otros péptidos relacionados con la somatostatina son de particular interés en este aspecto.

Una ventaja particular de la presente invención cuando se usa en combinación con agentes peptídicos/proteicos activos es que se suprime esa agregación del agente activo. En una realización preferida, por lo tanto, la presente invención proporciona un precursor de depósito y, particularmente, una composición de depósito, según se describe en el presente documento, que comprende al menos un agente activo peptídico donde no más del 5 % del agente activo se encuentra en forma agregada. Preferentemente, no se agregó más del 3 % y más preferentemente no más del 2 % (especialmente menos del 2 %) se encuentra en forma agregada. Esta estabilización de la proteína no agregada es muy ventajosa desde el punto de vista de una alta eficacia, escasos efectos secundarios y un perfil de absorción predecible. Además, se espera crecientemente que estos compuestos terapéuticos peptídicos tengan bajos niveles de agregación proteica para asegurar la aprobación regulatoria.

Las somatostatinas (factores que inhiben la liberación de la hormona de crecimiento, SST) son hormonas peptídicas naturales con una gran distribución en animales, que actúan como neurotransmisores en el sistema nervioso central y tienen diversos efectos reguladores paracrinós/autocrinós sobre diversos tejidos. Se conocen dos productos biológicamente activos en especies más elevadas, SST-14 y SST-28, un congénere de la SST-14 que se extiende en el extremo N.

SST-14 es una hormona peptídica cíclica de 14 restos que tiene la secuencia Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys, donde los dos restos de cisteína están conectados mediante un puente de disulfuro para generar una vuelta β de tipo II en la secuencia de unión clave Phe-Trp-Lys-Thr. La semivida biológica de la SST-14 natural es muy breve (de 1 a 3 minutos) y, por lo tanto, no es en sí un compuesto terapéutico viable en las

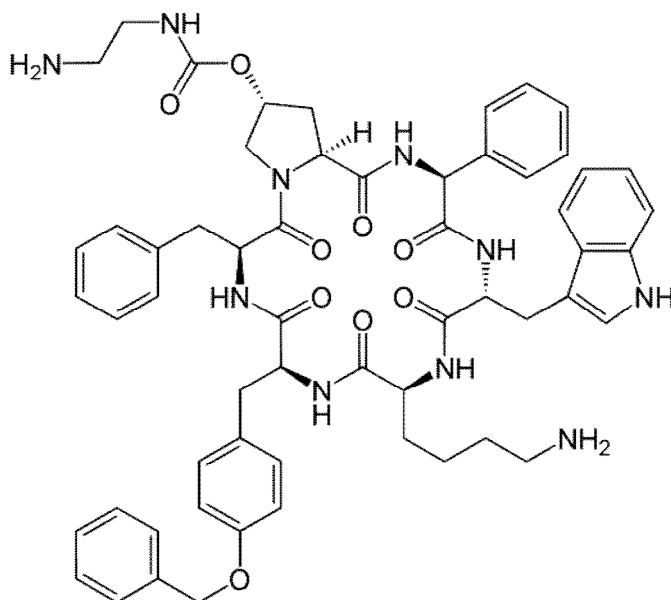
formulaciones actuales. Sin embargo, se está volviendo disponible una cantidad cada vez mayor de agonistas del receptor de somatostatina con más actividad y/o tiempos de eliminación *in vivo* más prolongados.

Los agonistas del receptor de somatostatina (SRA), tales como SST-14, SST-28, las octreotidas, las lanreotidas, las vapreotidas, las pasireotidas (SOM 230) y los péptidos relacionados, se usan o se indican en el tratamiento de una variedad de afecciones en las que normalmente se administran durante un período prolongado. Los SRA forman un grupo preferido de agentes activos para su uso en el presente documento invención.

La octreotida, por ejemplo, es el octapéptido sintético con la secuencia D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol (2-7 puentes de disulfuro) y se administra normalmente como una sal de acetato. Este derivado de SST-14 mantiene la vuelta β en Phe-(D)Trp-Lys-Thr clave necesaria para la actividad de tipo SST *in vivo*, pero, contrariamente a la hormona natural, tiene una semivida terminal de alrededor de 1,7 horas. La octreotida se usa en el tratamiento de afecciones que incluyen tumores carcinoides y acromegalia, y se administra normalmente durante un período sostenido de varias semanas o, más comúnmente, varios meses o años. Los agonistas del receptor de la somatostatina son de particular interés para el tratamiento de diversos tipos de cánceres diferentes, ya que se observa que una amplia variedad de tumores expresan receptores de somatostatina (SSTR). Se conocen cinco tipos de SSTR (SSTR1-SSTR5) que muestran una afinidad igualmente elevada a la SST-14. Los agonistas del receptor de somatostatina más investigados, incluida la octreotida, muestran una alta selectividad para el SSTR2 y SSTR5. Por lo tanto, la octreotida es de particular interés para el tratamiento de tumores que expresan este tipo de receptores.

La formulación "simple" más común de la octreotida es la "Sandostatin" (RTM) de Novartis. Esta es una solución acuosa para inyección subcutánea (s.c.), y una dosis de 100 μ g alcanza una concentración máxima de 5,2 ng/ml a las 0,4 horas después de la inyección. La duración de la acción puede ser de hasta 12 horas, pero la dosificación s.c. generalmente se realiza cada 8 horas. Evidentemente, la inyección s.c. 3 veces al día durante períodos de meses o años no es una pauta de dosificación ideal.

La pasireotida es un análogo de somatostatina dirigido a receptores múltiples con una alta afinidad por los subtipos del receptor de la somatostatina sstr 1, 2, 3 y sstr5 que se ha desarrollado para el tratamiento de enfermedades neuroendocrinas. Actualmente, se han desarrollado dos formulaciones de pasireotida: una formulación de liberación inmediata para inyección subcutánea (sc) y una formulación de liberación con actuación prolongada (LAR). La estructura de la pasireotida es la siguiente:



Novartis Pharma desarrolló inicialmente la pasireotida como un tratamiento para la enfermedad/el síndrome de Cushing y la acromegalia, pero se podría usar en el tratamiento de diversas afecciones para las que se indican los análogos de la somatostatina como la octreotida, incluidos los tumores carcinoides.

Tras una única dosis subcutánea de pasireotida, los niveles en plasma humano normalmente se elevan con rapidez, a alrededor de los 15 minutos a 1 hora tras la dosificación, con una semivida inicial de 2 a 3 horas tras el máximo. Si bien la semivida de eliminación es mayor para las fases posteriores de la disminución, queda claro que la $C_{m\acute{a}x}/C_{prom}$ para esta administración será más bien elevada.

La pasireotida LAR es una formulación de actuación prolongada de pasireotida que trata algunos de los problemas anteriores. No obstante, este es un sistema basado en micropartículas de polímeros con las limitaciones inherentes de dicho sistema, según se conocen en la técnica y se ha descrito en el presente documento anteriormente.

Los tumores carcinoides son tumores intestinales que surgen de células especializadas con funciones paracrin (células APUD). El tumor principal se encuentra comúnmente en el apéndice, donde es clínicamente benigno. Los tumores carcinoides intestinales, metastásicos o secundarios secretan cantidades excesivas de sustancias vasoactivas, incluida la serotonina, la bradiquinina, la histamina, las prostaglandinas y las hormonas de polipéptidos. El resultado clínico es el síndrome carcinoide (un síndrome de eritema cutáneo episódico, cianosis, calambres abdominales y diarrea en un paciente con cardiopatía valvular y, menos comúnmente, asma y artropatía). Estos tumores pueden crecer en cualquier parte del tracto gastrointestinal (y en los pulmones), con aproximadamente un 90 % en el apéndice. El resto tiene lugar en el íleo, el estómago, el colon o el recto. Actualmente, el tratamiento del síndrome carcinoide comienza con una inyección en bolo i.v. seguida por infusión i.v. Cuando se logra un efecto suficiente en los síntomas, se comienza el tratamiento con una formulación de depósito de octreotida formulada en microesferas de ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA). No obstante, durante las primeras dos semanas o más después de la inyección del depósito, se recomiendan inyecciones diarias s.c. con octreotida para compensar la liberación lenta de las esferas de PLGA.

Las preformulaciones de la presente invención contienen al menos un agente activo peptídico que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina (el que refiere por referencia a los "agentes activos" en el presente documento). Dado que la SST-14 es una hormona peptídica, los agonistas típicos del receptor de somatostatina serán péptidos, especialmente de 14 o menos aminoácidos. Preferentemente, dichos péptidos estarán estructuralmente limitados, tal como por ser cíclicos y/o tener al menos una reticulación intramolecular. Las amidas, los ésteres o particularmente las reticulaciones de disulfuro son muy adecuadas. Los péptidos limitados preferidos presentan una vuelta β de tipo 2. Dicha vuelta se presenta en la región clave de la somatostatina. Los péptidos pueden contener solamente aminoácidos seleccionados de los 20 α -aminoácidos indicados en el código genético o, más preferentemente, pueden contener sus isómeros y otros aminoácidos naturales y no naturales (generalmente aminoácidos α , β o γ , L o D) y sus análogos o derivados. La expresión "agonista del receptor de somatostatina", como se usa en el presente documento, también puede comprender opcionalmente SST-14 y/o SST-28, ya que estos son activos peptídicos viables cuando se formulan como sales en las formulaciones de liberación lenta con un rendimiento muy elevado, según se describe en el presente documento.

Los derivados de aminoácidos que no se usan normalmente para la síntesis de proteínas son especialmente útiles en los extremos de los péptidos, donde el grupo carboxilato o amino terminal puede ser sustituido o sustituir a cualquier otro grupo funcional tal como hidroxilo, alcoxi, éster, amida, tio, amino, alquilamino, di- o trialquilamino, alquilo (lo que significa en el presente documento alquilo C₁-C₁₈, preferentemente alquilo C₁-C₈, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-, sec- o t-butilo, etc.), arilo (por ejemplo, fenilo, bencilo, naftilo, etc.) u otros grupos funcionales, preferentemente con al menos un heteroátomo y preferentemente con no más de 10 átomos en total, más preferentemente, no más de 6.

Los agonistas del receptor de somatostatina particularmente preferidos son péptidos restringidos de 6 a 10 α -aminoácidos, de los cuales los ejemplos particulares incluyen octreotida, lanreotida (de secuencia NH₂-(D)Naph-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys-Thr-CONH₂ y su derivado cíclico de secuencia NH₂-(D)Naph-Cys-Tyr-(D)Phe-Lys-Val-Cys-Thr-CONH₂, ambos con una reticulación disulfuro intramolecular reCys-Cys), SOM 230 (véase la estructura precedente) y vapreotida. Los más preferidos son la octreotida y la pasireotida.

El agonista del receptor de somatostatina se formulará como entre el 0,1 y el 10 % en peso de la formulación total. Los valores típicos serán del 0,5 al 9 %, preferentemente entre el 1 y el 8 % y más preferentemente entre el 1 y el 7 %. Se prefiere más un contenido de agonista del receptor de somatostatina del 2 al 5 %.

Las dosis de agonistas del receptor de somatostatina adecuadas para su inclusión en la formulación, y por tanto el volumen de formulación usado, dependerá de la velocidad de administración (controlada, por ejemplo, por el tipo de disolvente y la cantidad usada), y de la duración de la administración, así como también del nivel terapéutico, la actividad y la velocidad de eliminación de cada activo en particular elegido. Por lo general, una cantidad de 1 a 500 mg por dosis sería adecuada para proporcionar un nivel terapéutico entre 7 y 90 días. Este sería preferentemente de 5 a 300 mg. En el caso de la octreotida, el nivel sería normalmente de aproximadamente 10 a 180 mg (por ejemplo, para una duración de 30 a 90 días). Preferentemente, la cantidad de octreotida será de alrededor de 0,2 a 3 mg por día entre inyecciones. Por lo tanto, un depósito administrado cada 30 días tendría un depósito de 6 a 90 mg, o un depósito de 90 días tendría entre 18 y 270 mg de octreotida.

Para la pasireotida, la dosis sería normalmente una cantidad de aproximadamente 0,05 a 40 mg por semana de duración del depósito, preferentemente de 0,1 a 20 mg por semana de duración (por ejemplo, de 1 a 5 mg por semana) para una duración de 1 a 24 semanas, preferentemente de 2 a 16 (por ejemplo, 3, 4, 8, 10 o 12) semanas. En una realización alternativa, la preformulación puede formularse para dosificación semanal (por ejemplo, cada 7 $\pm$ 1 días). Una dosis total de 0,05 a 250 mg de pasireotida por dosis sería adecuada para proporcionar un nivel terapéutico de 7 a 168 días. Esta sería preferentemente de 0,1 a 200 mg, por ejemplo, de 0,2 a 150 mg, de 0,1 a

100 mg, de 20 a 160 mg, etc. Evidentemente, la estabilidad del activo y los efectos en la velocidad de administración significarán que la relación de la carga con respecto a la duración puede no ser lineal. Un depósito administrado cada 30 días puede tener, por ejemplo, de 0,2 a 20 mg de pasireotida, o un depósito para 90 días puede tener de 30 a 60 mg de pasireotida.

Cuando la sal de un agente activo peptídico, tal como un SRA, se usa en las formulaciones de la presente invención, constituirá una sal tolerable desde el punto de vista biológico. Las sales adecuadas incluyen sales de tartrato, acetato, pamoato, cloruro o bromuro. Se prefieren las sales de cloruro y pamoato. La sal de pamoato es la que más se prefiere.

La cantidad de agente activo peptídico que puede formularse con las preformulaciones de la presente invención dependerá de la dosis funcional y del período durante el cual se proporcione la composición del depósito formado tras la administración de manera sostenida. Por lo general, la dosis formulada para un agente particular será aproximadamente equivalente a la dosis diaria normal multiplicada por la cantidad de días que se administrará la formulación. Evidentemente, esta cantidad deberá ajustarse para tomar en cuenta todo efecto adverso de una dosis importante al comienzo del tratamiento y, por tanto, esta será, en general, la dosis máxima usada. La cantidad exacta adecuada en todo caso se determinará fácilmente mediante experimentación adecuada.

La preformulación de la invención comprenderá entre el 0,1 y el 10 % en peso de dicho agente activo según el peso de los componentes a) + b) + c) (+ d) cuando esté presente).

El agente activo se selecciona preferentemente de las somatostatinas SST-14 y SST-28, y de los agonistas del receptor de somatostatina (SSTR), p. ej., octreotida, lanreotida, vapreotida, pasireotida.

Preferentemente, el agente activo se selecciona de octreotida, pasireotida y mezclas de estas. Más preferentemente, el agente activo comprende pamoato de pasireotida y cloruro de octreotida.

Administración

Tal como se ha mencionado anteriormente, la preformulación de la invención puede administrarse y los métodos de la invención pueden aplicarse usando una vía adecuada para la afección que se tratará y para el agente activo peptídico usado. El término "parenteral", tal como se usa en el presente documento, tiene su significado establecido, ya que significa "a través de la piel" en lugar de todas las vías "no orales". Por tanto, parenteral indica, en principio, la administración mediante inyección, infusión y técnicas similares (tal como inyección sin aguja). La expresión "no parenteral", por lo tanto, abarca las vías de aplicación que no sean a través de la piel. Se formará, por lo tanto, un depósito parenteral mediante la administración parenteral (por ejemplo inyectable, tal como mediante una inyección subcutánea o intramuscular) al tiempo que se puede formar una composición de depósito no parenteral (por ejemplo, peroral, tópica) mediante administración en la superficie de la piel, las membranas mucosas y/o las uñas, en las superficies oftalmológicas, nasales, orales o internas o en las cavidades tales como las cavidades nasal, rectal, vaginal o bucal, la bolsa periodontal o las cavidades formadas tras la extracción de una estructura implantada o natural o antes de la inserción de un implante (por ejemplo, una prótesis, un estent, un implante cosmético, un diente, un emplaste dental u otro implante).

En una realización preferida, las preformulaciones de la presente invención se administrarán, por lo general, en forma parenteral. Esta administración, generalmente, no será un método intravascular sino que, preferentemente, será intramuscular o intracavitario subcutáneo. Por lo general, la administración será mediante inyección, cuyo término se usa en el presente documento para indicar todo método en que la formulación pasa a través de la piel, tal como mediante una aguja, un catéter o un inyector sin aguja. En los precursores de los depósitos parenterales (especialmente, los subcutáneos (s.c.)), los agentes activos preferidos son aquellos que son adecuados para la administración sistémica de agonistas del receptor de somatostatina, también mencionados como análogos de somatostatina, incluida la octreotida, la pasireotida y la lanreotida).

Estructuras de fase

Las preformulaciones de la presente invención proporcionan composiciones de depósito cristalinas, líquidas y no laminares tras la exposición a fluidos acuosos, especialmente *in vivo* y en contacto con superficies corporales. En una realización preferida, las fases cristalinas líquidas de la invención se forman *in situ*.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "no laminar" se usa para indicar una fase cristalina líquida inversa o normal (tal como una fase hexagonal o cúbica) o la fase L3 o cualquier combinación de estas. La expresión cristalina líquida indica todas las fases cristalinas líquidas cúbicas y/o mezclas de estas. Hexagonal, tal como se usa en el presente documento, indica hexagonal "normal" o "inversa" (preferentemente inversa) y "cúbica" indica cualquier fase cristalina líquida cúbica, preferentemente inversa. Mediante el uso de las preformulaciones de la presente invención, es posible generar cualquier estructura de fase presente en el diagrama de fases de los componentes a y b con agua. Esto se debe a que las preformulaciones pueden generarse con un intervalo mayor de concentraciones relativas de componentes que los sistemas de depósitos lipídicos anteriores sin correr el riesgo de

separación de fases o que se produzcan soluciones de alta viscosidad para inyecciones. En particular, la presente invención facilita el uso de concentraciones de fosfolípidos por encima del 50 % con respecto al contenido anfifílico total. Esto permite el acceso a fases únicamente vistas en concentraciones fosfolipídicas elevadas, particularmente las fases cristalinas líquidas hexagonales.

Preferentemente, en las preformulaciones de la invención, la estructura de fase cristalina líquida formada al entrar en contacto con un fluido acuoso es una estructura de fase inversa hexagonal (H_2) y/o una estructura de fase inversa cúbica (I_2) o una mezcla o fase intermedia de las mismas. La expresión fases intermedias pretende significar las fases con curvaturas medias entre la curvatura media de las fases H_2 e I_2 , respectivamente, y cuya posición en un diagrama de fases está entre dos fases en caso de que ambas se encuentren presentes. Preferentemente, la estructura de fase cristalina líquida se selecciona de H_2 , I_2 o de sus mezclas.

Para muchas combinaciones de lípidos, solo existen determinadas fases no laminares o existen en cualquier estado estable. Es una característica sorprendente de la presente invención que las composiciones tales como las descritas en el presente documento frecuentemente presentan fases no laminares que no se encuentran presentes en muchas otras combinaciones de componentes. En una realización particularmente ventajosa, por lo tanto, la presente invención se refiere a composiciones que tienen una combinación de componentes para la que existe una región de fase I_2 y/o L_2 cuando se diluyen con disolventes acuosos. La presencia o ausencia de tales regiones puede analizarse fácilmente para cualquier combinación en particular mediante la simple dilución de la composición con un disolvente acuoso y el estudio de las estructuras de fase resultantes mediante los métodos que se describen en el presente documento.

En una realización altamente ventajosa, las composiciones de la invención pueden formar una fase I_2 o una fase mixta que incluya una fase I_2 al entrar en contacto con agua. La fase I_2 es una fase cristalina líquida cúbica inversa con regiones acuosas discontinuas. Esta fase es particularmente ventajosa en la liberación controlada de agentes activos y especialmente en combinación con agentes activos polares, tales como activos solubles en agua, ya que los dominios polares discontinuos evitan la rápida difusión de los activos. Los precursores de depósito en la L_2 son muy eficaces en combinación con una formación de depósito de fase I_2 . Esto se debe a que la fase L_2 es lo que se denomina una fase "micelar inversa" que tiene una región hidrófoba continua que rodea los núcleos polares separados. Por lo tanto, la L_2 tiene ventajas similares a los activos hidrófilos. En etapas transitorias, tras entrar en contacto con los fluidos corporales, la composición puede comprender fases múltiples ya que la formación de una fase de superficie inicial retarda el paso del disolvente al núcleo del depósito, especialmente con los suministros de tamaño considerable de los depósitos internos. Sin limitarse por la teoría, se cree que esta formación transitoria de una fase superficial, especialmente una fase superficial cristalina líquida, sirve para reducir drásticamente el perfil de "liberación abrupta/retrasada" de las presentes composiciones mediante la restricción inmediata de la velocidad de intercambio entre la composición y su entorno. Las fases transitorias pueden incluir (generalmente en un orden que va desde el exterior hacia el centro del depósito): H_2 o L_α , I_2 , L_2 y líquido (solución). Se prefiere más que la composición de la invención sea capaz de formar al menos dos, y más preferentemente tres, de estas fases simultáneamente en etapas transitorias tras ponerse en contacto con agua a temperaturas fisiológicas. En particular, se prefiere más que una de las fases formada, al menos transitoriamente, sea la fase I_2 .

Es importante tener en cuenta que las preformulaciones de la presente invención son de baja viscosidad. Como resultado, estas preformulaciones no deben encontrarse en ninguna fase cristalina líquida libre, ya que todas las fases cristalinas líquidas tienen una viscosidad significativamente mayor de lo que puede administrarse a través de una jeringa o de un dispensador de pulverización. Las preformulaciones de la presente invención se encontrarán, por lo tanto, en un estado cristalino no líquido, tal como una solución, las fases L_2 o L_3 , particularmente una solución o L_2 . La fase L_2 , tal como se usa en toda la presente, es preferentemente una fase L_2 "hinchada" que contiene aproximadamente o más del 10 % en peso de disolvente (componente c) con un efecto de reducción de viscosidad. Esto se contrapone a una fase L_2 "concentrada" o "no hinchada" que no contiene disolvente, contiene una cantidad menor de disolvente o contiene un disolvente (o mezcla) que no produce la disminución de viscosidad relacionada con los disolventes de baja viscosidad que contienen oxígeno especificados en el presente documento.

Tras la administración, las preformulaciones de la presente invención se someten a una transición de estructura de fase desde una mezcla de baja viscosidad a una composición de depósito (generalmente adherente al tejido) de alta viscosidad. Generalmente, esta será una transición desde una mezcla molecular, una fase L_2 y/o L_3 hinchada a una o más fases cristalinas líquidas (de alta viscosidad), tales como fases cristalinas líquidas cúbicas o hexagonales inversas o normales o mezclas de las mismas. Como se ha indicado anteriormente, las transiciones de fase adicionales también pueden ocurrir tras la administración. Obviamente, la transición de fase completa no es necesaria para el funcionamiento de la invención, pero al menos una capa de superficie de la mezcla administrada formará una estructura cristalina líquida. Generalmente, esta transición será rápida para al menos la región de superficie de la formulación administrada (que se separa en contacto directo con el aire, superficies corporales y/o fluidos corporales). Preferentemente, esto tardará unos pocos segundos o minutos (por ejemplo, hasta 30 minutos, preferentemente hasta 10 minutos, más preferentemente 5 minutos o menos). El resto de la composición puede cambiar de fase a una fase cristalina líquida más lentamente mediante difusión y/o a medida que se dispersa la región de superficie.

En una realización preferida, la presente invención proporciona una preformulación como se describe en el presente documento de la cual al menos una parte forma una fase cristalina líquida hexagonal tras el contacto con el fluido acuoso. La fase hexagonal así formada se puede dispersar gradualmente, liberando el agente activo, o se puede convertir posteriormente a una fase cristalina líquida cúbica, que en cambio luego se dispersa gradualmente. Se cree que la fase hexagonal proporcionará una liberación más rápida de agente activo, en particular de agente activo hidrófilo, que la estructura de fase cúbica, especialmente la fase I_2 y L_2 . Por lo tanto, la fase hexagonal se forma antes que la fase cúbica. Esto causará una liberación inicial del agente activo para que la concentración alcance un nivel eficaz rápidamente, seguido de la liberación gradual de una "dosis de mantenimiento" a medida que se degrada la fase cúbica. De este modo, se puede controlar el perfil de liberación.

Sin limitarse a la teoría, se considera que tras la exposición (por ejemplo, a fluidos corporales), las preformulaciones de la invención pierden algunos o todos los disolventes orgánicos incluidos en ellas (por ejemplo, mediante difusión y/o evaporación) y absorben fluidos acuosos del entorno corporal (por ejemplo, del aire húmedo cerca del organismo o del entorno *in vivo*) de manera que al menos una parte de la formulación genera una estructura de fase cristalina particularmente líquida, no laminar. En la mayoría de los casos, estas estructuras no laminares tienen una alta viscosidad y no se dispersan o disuelven fácilmente en el entorno *in vivo* y son bioadhesivas; por lo tanto, no se pueden retirar con agua o enjuagar fácilmente. Además, debido a que la estructura no laminar tiene regiones límite, apolares y polares grandes, es altamente eficaz para disolver y estabilizar muchos tipos de agentes activos, y para protegerlos de los mecanismos de degradación. A medida que la composición de depósito formada a partir de la preformulación se degrada gradualmente durante un período de días, semanas o meses, el agente activo se libera y/o se dispersa gradualmente fuera de la composición. Dado que el entorno dentro de la composición de depósito está relativamente protegido, las preformulaciones de la invención son altamente adecuadas para los agentes activos con una semivida biológica relativamente baja (véase lo expuesto anteriormente).

Robustez

Las preformulaciones de la invención han mejorado la robustez en comparación con las formulaciones de depósito líquido conocidas en la técnica. Esto se demuestra por el rendimiento mejorado en términos de erosión/fragmentación y de robustez mecánica/de degradación.

Una forma de estudiar la robustez *in vitro* es simular las condiciones *in vivo* sometiendo los geles lipídicos a un ambiente acuoso rico en tensioactivo y, posteriormente, medir el aumento de la turbidez (o absorbancia aparente) de la fase acuosa resultante de los fragmentos lipídicos erosionados por el tensioactivo. Dichos fragmentos lipídicos se liberan en la solución como partículas suspendidas y producen un aumento sustancial en la turbidez de la solución debido a la dispersión de luz. A menudo, las sales biliares se usan como el tensioactivo elegido para estudiar la disolución de la formulación dada su importancia biológica y su naturaleza endógena. También son algunos de los constituyentes más exigentes en materia de tolerancia del ambiente *in vivo* para un sistema de depósito y por eso un sistema que es resistente a las sales biliares potencialmente tiene un valor considerable en la administración de fármacos.

Se midió el factor de turbidez de las preformulaciones de la invención usando el proceso descrito en el ejemplo 3. El factor de turbidez se puede considerar una medida de la robustez de la preformulación en proporción con la erosión/fragmentación, es decir, la degradación química. El factor de turbidez (TF) se define, por lo tanto, en el presente documento como la absorbancia (o la turbidez) a 600 nm de la fase acuosa resultante de colocar una alícuota de 200 mg de preformulación en 5 ml de una solución al 0,1 % en peso de taurocolato sódico en solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4), a 37 °C, durante 6 horas con una rotación de 150 rpm.

Las preformulaciones de la invención tienen un factor de turbidez reducido en comparación con el de las formulaciones existentes. Preferentemente, el factor de turbidez disminuye al menos un 50 % en comparación con preformulaciones existentes. Más preferentemente, el factor de turbidez de las preformulaciones de la invención disminuye al menos un 60 % en comparación con preformulaciones existentes. Por ejemplo, el factor de turbidez de la invención puede ser igual o menor que la mitad, preferentemente menor que el 40 % del factor de turbidez de la preformulación existente.

Es un beneficio sorprendente y considerable de las presentes formulaciones precursoras que muestran una resistencia notablemente superior a la degradación en comparación con las formulaciones correspondientes en las que el componente fosfolípido (componente b) es fosfatidilcolina. Por lo tanto, por ejemplo, el factor de turbidez de una composición equivalente en la que el componente b) es PC disminuye al menos el 50 %. Más preferentemente, el factor de turbidez de las preformulaciones de la invención disminuye al menos un 60 % en comparación con las preformulaciones existentes en donde el componente b) es PC (por ejemplo, PC de soja). Por ejemplo, el factor de turbidez de la invención puede ser igual o menor que la mitad, preferentemente menor que el 40 % del factor de turbidez de la preformulación correspondiente que contiene PC.

Preferentemente, el factor de turbidez de las preformulaciones de acuerdo con la invención puede ser de aproximadamente 0,6 o menos, por ejemplo, de 0,4. Más preferentemente, el factor de turbidez puede ser 0,3 o menor, por ejemplo, 0,25 o menor. Más preferentemente, el factor de turbidez puede ser de 0,2 o menor.

En comparación con las preformulaciones de depósito líquidas existentes (tales como aquellas donde el componente b) es PC, por ejemplo PC de soja, preferentemente, el factor de turbidez de las preformulaciones de la invención se reduce al menos por un factor de tres, por ejemplo, un factor de cinco, más preferentemente un factor de ocho y más preferentemente un factor de diez.

En una realización preferida, el valor de absorbancia de una preformulación basada en PE, medida conforme al ejemplo 3, se encontrará dentro del intervalo de un tercio a un octavo de la formulación basada en PC correspondiente. Por ejemplo, una preformulación basada en GDO/PE puede tener un valor de absorbancia de un tercio a un octavo de la composición de GDO/PC correspondiente.

Es una ventaja particular e inesperada de las preformulaciones presentes que muestren una marcada resistencia a la degradación del ácido biliar. Esto tiene ventajas considerables al momento de proporcionar composiciones que se pueden administrar por vía oral y que permanecerán en el tracto digestivo por algún tiempo sin descomponerse/digerirse. En particular, las formulaciones precursoras de la presente invención son útiles para la administración de agentes activos en el tracto GI. Dado que la composición además protege al agente activo retenido de las condiciones del tracto GI, esta realización se puede aplicar en combinación con activos que son susceptibles de descomponerse en el tracto GI, tales como los péptidos. Muchos péptidos se describen en el presente documento y se pueden usar adecuadamente en esta realización. La administración de un agente activo a una parte del tracto GI por debajo del conducto biliar es una realización altamente preferida que se puede aplicar a todos los aspectos adecuados de la invención. Las preformulaciones pueden servir, por lo tanto, para administrar un agente activo al tracto GI por debajo del conducto biliar, etc. Los métodos de tratamiento y aplicaciones similares pueden ser correspondientemente para el tratamiento de una afección en una región del tracto GI por debajo del conducto biliar.

En combinación con las características y las características preferidas indicadas en el presente documento, las preformulaciones de la invención pueden tener una o más de las siguientes características preferidas, independientemente o en combinación:

La preformulación forma una estructura de fase cristalina líquida que es bioadhesiva.

Preferentemente, dicha estructura de fase cristalina líquida es una estructura de fase hexagonal inversa o una estructura de fase cúbica inversa o mezclas de estas, tales como H_2 y/o I_2 o mezclas de las mismas.

Los grupos de cola no polares del componente a) consisten cada uno de ellos independientemente esencialmente en grupos C18 no saturados; o el componente a) consiste esencialmente en al menos un tocoferol; o el componente a) consiste esencialmente en una mezcla de dioleato de glicerol (GDO) y tocoferol.

El componente b) se selecciona de fosfatidiletanolaminas o mezclas de fosfatidiletanolaminas con al menos uno seleccionado de fosfatidilcolinas, fosfatidilinositoles y esfingomielinas.

El componente de fosfolípido b) comprende al menos el 50 % de PE, preferentemente al menos el 75 % de PE y más preferentemente esencialmente el 100 % de PE.

El componente de fosfolípido b) comprende entre el 10 y el 49 % de PC, por ejemplo el 20 % de PC.

El componente de fosfolípido b) comprende un fosfolípido que tiene grupos de cabeza polar que constan básicamente del 100 % de fosfatidiletanolamina.

El componente de fosfolípido b) comprende además un fosfolípido que tiene grupos de cabeza que consisten esencialmente en un 90 % de fosfatidilcolina.

La preformulación tiene una viscosidad en el intervalo de 0,1 a 5.000 mPas.

La preformulación tiene una solución molecular, una estructura de fase de L_2 y/o L_3 .

La preformulación tiene una proporción de a) con respecto a b) de entre 80:20 y 5:95 en peso.

El componente c) se selecciona de alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, amidas, sulfóxidos y mezclas de los mismos.

La preformulación además comprende el componente d) entre el 1 y el 20 % en peso de al menos un disolvente polar en peso de los componentes a) + b) + c) + d).

El disolvente polar tiene una constante dieléctrica de al menos 28, medida a 25 °C, preferentemente de al menos 30, medida a 25 °C.

El componente d) se selecciona de agua, propilenglicol y mezclas de los mismos.

El componente d) comprende al menos el 2 % de agua.

La preformulación comprende además hasta el 10 % en peso de a)+b) de molécula anfifílica cargada.

- 5 La preformulación tiene del 0,1 al 10 % en peso de dicho agente activo según el peso de los componentes a) + b) + c) + d).

El agente activo se selecciona de dicho fármaco que se selecciona de SOM14, SOM28, octreotida, lanreotida, vaprerotida, pasireotida y mezclas de las mismas.

- 10 La preformulación se puede administrar mediante inyección.

La preformulación se puede administrar mediante pulverización, inmersión, enjuague, aplicación desde una almohadilla o un rodillo esférico, pintura, goteo, pulverizado en aerosol o pulverizado por bomba.

- 15 La preformulación tiene un factor de turbidez por debajo de 1, donde el factor de turbidez (TF) se define como la absorbancia (o la turbidez) a 600 nm de la fase acuosa resultante de colocar una alícuota de 200 mg de preformulación en 5 ml de una solución al 0,1 % en peso de taurocolato sódico en una solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4), a 37 °C, durante 6 horas con una rotación de 150 rpm.

- 20 La preformulación se puede inyectar y forma un depósito que proporciona una liberación continua de agente activo durante al menos dos semanas, preferentemente al menos un mes, donde dicho agente activo comprende al menos uno seleccionado de:

- 25 a. octreotida;
b. pasireotida.

- 30 En combinación con las características y las características preferidas indicadas en el presente documento, el o los métodos de administración de la presente invención pueden tener una o más de las siguientes características preferidas independientemente o en combinación:

El método comprende la administración de al menos una formulación con una o más de las características preferidas como se ha indicado anteriormente.

- 35 El método comprende la administración de al menos una preformulación como se describe en el presente documento, mediante inyección subcutánea, inyección intramuscular, inyección intracavitaria a través del tejido, inyección intracavitaria en una cavidad abierta sin penetración de tejidos, pulverización, rodamiento, enjuagado, embadurnado, pintura, enjuague o goteo.

- 40 El método comprende la administración mediante un dispositivo de administración llenado previamente como se indica en el presente documento.

El método comprende la administración mediante una aguja con un calibre no mayor que 20, preferentemente menor que calibre 20, y más preferentemente calibre 23 o menor.

- 45 El método comprende una administración única cada 7 a 360 días, preferentemente de 7 a 120 días, por ejemplo de 14 a 90 días.

- 50 El método comprende una administración única cada 14 a 180 días, preferentemente alrededor de 90 días.

En combinación con las características y las características preferidas indicadas en el presente documento, el o los usos de las preformulaciones indicadas en el presente documento en la fabricación de medicamentos pueden tener una o más de las siguientes características preferidas, de forma independiente o en combinación:

- 55 El uso comprende el uso de al menos una formulación con una o más características preferidas como se ha indicado anteriormente.

El uso comprende la fabricación de un medicamento para la administración de al menos una formulación como se ha indicado en el presente documento.

- 60 El uso comprende la fabricación de un medicamento para la administración mediante un dispositivo de administración llenado previamente como se indica en el presente documento.

- 65 El uso comprende la fabricación de un medicamento para la administración mediante una aguja con un calibre no mayor que 20, preferentemente menor que calibre 20, y más preferentemente calibre 23 o menor.

El uso comprende la fabricación de un medicamento para la administración una vez cada 7 a 360 días, preferentemente cada 7 a 120 días, por ejemplo cada 14 a 90 días.

En combinación con las características y las características preferidas indicadas en el presente documento, los dispositivos llenados previamente de la invención pueden tener una o más de las siguientes características preferidas de manera independiente o combinada:

Contienen una formulación preferida como se indica en el presente documento.

Comprenden una aguja con un calibre menor que 20, preferentemente no mayor que calibre 23.

En combinación con las características y las características preferidas indicadas en el presente documento, el o los métodos de tratamiento de la presente invención pueden tener una o más de las siguientes características preferidas, independientemente o en combinación:

El método comprende la administración de al menos una formulación con una o más características preferidas como se ha indicado anteriormente.

El método es para el tratamiento de una afección seleccionada de la enfermedad de Cushing, acromegalia, diabetes mellitus de tipo I o de tipo II, especialmente complicaciones de esta, por ejemplo, angiopatía, retinopatía diabética proliferativa, edema macular diabético, nefropatía, neuropatía y fenómeno del alba, y otros trastornos metabólicos relacionados con la insulina o la liberación de glucagón, por ejemplo, obesidad, por ejemplo, obesidad mórbida u obesidad hipotalámica o hiperinsulinémica, fístula enterocutánea y pancreaticocutánea, síndrome del intestino irritable, enfermedades inflamatorias, por ejemplo, Enfermedad de Grave, enfermedad de intestino irritable, psoriasis, o artritis reumatoide, enfermedad poliquística hepática, síndrome de Dumping, síndrome de diarrea acuosa, diarrea relacionada con SIDA, diarrea inducida por quimioterapia, pancreatitis crónica o aguda y tumores que secretan hormonas gastrointestinales (por ejemplo, tumores de GEP, por ejemplo, vipomas, glucagonomas, insulinomas, carcinoides, y similares), neoplasias linfocíticas, por ejemplo, linfomas o leucemias, carcinoma hepatocelular, así como sangrado gastrointestinal, por ejemplo, sangrado de várices esofágicas.

El método es para la profilaxis contra al menos una afección seleccionada de enfermedad de Cushing, acromegalia, diabetes mellitus de tipo I o de tipo II, especialmente complicaciones de esta, por ejemplo, angiopatía, retinopatía diabética proliferativa, edema macular diabético, nefropatía, neuropatía y fenómeno del alba, y otros trastornos metabólicos relacionados con la insulina o la liberación de glucagón, por ejemplo, obesidad, por ejemplo, obesidad mórbida u obesidad hipotalámica o hiperinsulinémica, fístula enterocutánea y pancreaticocutánea, síndrome del intestino irritable, enfermedades inflamatorias, por ejemplo, Enfermedad de Grave, enfermedad de intestino irritable, psoriasis o artritis reumatoide, enfermedad poliquística hepática, síndrome de Dumping, síndrome de diarrea acuosa, diarrea relacionada con SIDA, diarrea inducida por quimioterapia, pancreatitis crónica o aguda y tumores que secretan hormonas gastrointestinales (por ejemplo, tumores de GEP, por ejemplo, vipomas, glucagonomas, insulinomas, carcinoides, y similares), neoplasias linfocíticas, por ejemplo, linfomas o leucemias, carcinoma hepatocelular, así como sangrado gastrointestinal, por ejemplo, sangrado de várices esofágicas.

A continuación, se ilustrará la invención de manera adicional haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitantes y las figuras adjuntas.

Figuras

Figura 1: absorbancia aparente (turbidez) de la fase acuosa medida a 600 nm para geles con las composiciones lipídicas indicadas (% en peso) incubadas en taurocolato de sodio 0,1 % en peso (NaTC). Los geles se incubaron a 37 °C durante 6 horas con agitación moderada (150 rpm). Véase también la Tabla 1 que contiene los detalles de composición.

Figura 2: patrones de difracción de rayos X de mezclas de DOPE/GDO completamente hidratadas en solución salina a 25, 37 y 42 °C entre las proporciones en peso de DOPE/GDO de 75/25 y 35/65, tales como se indica en la figura. Las posiciones relativas de los picos de difracción indican que la estructura cristalina líquida pasa de hexagonal inversa a cúbica micelar inversa (grupo espacial Fd3m) cuando aumenta el contenido de GDO.

Figura 3: patrones de difracción de rayos X de las mezclas de DOPE/GDO (60/40 en peso) y DOPE/TOC (60/40 en peso) en solución salina a 25, 37 y 42 °C. Las posiciones de los picos de difracción relativos indican la misma estructura cristalina líquida cúbica micelar inversa (Fd3m) dentro del intervalo de temperatura investigado.

Figura 4: patrones de difracción de rayos X de las mezclas de DOPE/GDO (50/50 en peso) completamente hidratadas (en solución salina (NaCl al 0,9 % p/v)) que incluyen octreotida a 25, 37 y 42 °C. La concentración de octreotida en la formulación lipídica respectiva se indica en la figura. Las posiciones de los picos de difracción relativos indican la misma estructura cristalina líquida cúbica micelar inversa (Fd3m) comprendida en el intervalo de temperatura y de concentración de octreotida investigados.

Figura 5: perfil farmacocinético *in vivo* de octreotida (OCT) tras la administración subcutánea a las ratas. Las barras de error indican una desviación estándar (n = 6). Se proporcionan las composiciones de formulación en el Ejemplo 10.

5 Figura 6: perfil farmacocinético *in vivo* de la octreotida (OCT) tras la administración subcutánea a las ratas. Las barras de error indican una desviación estándar (n = 6). Se proporcionan las composiciones de formulación en el Ejemplo 11.

10 Figura 7: perfil farmacocinético *in vivo* de la octreotida (OCT) tras la administración subcutánea a las ratas. Las barras de error indican una desviación estándar (n = 6). Se proporcionan las composiciones de formulación en el Ejemplo 12.

15 Figura 8: comparación de la robustez mecánica de los geles cristalinos líquidos formados por las mezclas de DOPE/GDO y SPC/GDO en solución acuosa (PBS, pH 7,4). Se investigaron y se compararon las siguientes proporciones en peso de fosfolípido/GDO: 70:30 (a), 65:35 (b), 60:40 (c), 55:45 (d) y 50:50 (e).

Ejemplos

Materiales

20 Fosfatidilcolina de soja (SPC) – Lipoid S100 de Lipoid, Alemania
 Dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE) – Lipoid PE 18:1/18:1 de Lipoid, Alemania
 Dioleato de glicerol (GDO) – Rylo DG19 Pharma de Danisco, Dinamarca
 α-Tocoferol (TOC) – de DSM, Suiza
 25 Etanol (EtOH) al 99,5 % Ph. Eur. – de Solveco, Suecia
 Taurocolato de sodio (NaTC) – de Sigma-Aldrich, Suecia
 Clorhidrato de octreotida (OCT) – de PolyPeptide Labs., EUA
 Sal de pamoato de pasireotida (SOM230) – de Novartis Pharma, Suiza
 Exenátido (EXT) – de Bachem, Suiza
 30 Propilenglicol (PG) – de Dow, Alemania
 Agua para inyección (WFI) – de B. Braun, Alemania

Ejemplo 1: preformulaciones líquidas que comprenden fosfolípido y diacilglicerol

35 Se prepararon preformulaciones líquidas (2 g) de fosfolípido y diacilglicerol pesando los componentes lipídicos y de disolvente de acuerdo con la Tabla 1 en recipientes de 3 ml (2R) seguido de mezcla con rodillo a 40 °C hasta obtener soluciones líquidas homogéneas (< 20 h). Tras enfriarlas hasta la temperatura ambiente, se observó que todas las formulaciones eran líquidas homogéneas de baja viscosidad. Las Formulaciones 1-3, 6 y 7 son formulaciones de referencia.

40 Tabla 1. Composición de preformulaciones líquidas que comprenden fosfolípido y diacilglicerol (% en peso).

N.º de formulación	SPC	DOPE	GDO	EtOH	Composición lipídica (% en peso)
1	45	-	45	10	SPC/GDO = 50/50
2	33,5	11,5	45	10	SPC/DOPE/GDO = 37,5/12,5/50
3	22,5	22,5	45	10	SPC/DOPE/GDO = 25/25/50
4	11	34	45	10	SPC/DOPE/GDO = 12,5/37,5/50
5	-	45	45	10	DOPE/GDO = 50/50
6	52,8	-	35,2	12	SPC/GDO = 60/40
7	26,4	26,4	35,2	12	SPC/DOPE/GDO = 30/30/40
8	-	52,8	35,2	12	DOPE/GDO = 60/40
9	-	36	54	10	DOPE/GDO = 40/60
10	-	59,5	25,5	15	DOPE/GDO = 70/30

Ejemplo 2: gelificación de las preformulaciones en solución salina tamponada con fosfato (PBS)

45 Todas las preformulaciones líquidas de la Tabla 1 se sometieron a una prueba de gelificación, mediante la cual se inyectaron 0,20 g de la formulación respectiva en 5 ml de PBS (pH 7,4) en recipientes de vidrio para inyección de 6 ml (6R) usando jeringas Luer-Lock de 1 ml y agujas desechables de calibre 23. Todas las formulaciones se inyectaron fácilmente usando el tamaño de aguja de calibre 23. Los geles resultantes se analizaron visualmente tras 1 h a temperatura ambiente y se descubrió que formaron geles uniformes que no podían alterarse mediante
 50 agitación suave de los recipientes.

Ejemplo 3: robustez de los geles lipídicos en presencia de sal biliar

Para formulaciones de depósito a largo plazo y/o para formulaciones perorales, una propiedad fundamental está relacionada con la robustez del gel frente a la erosión/fragmentación mediante tensioactivos endógenos y/o enzimas degradantes de lípidos. Una forma de estudiar la robustez *in vitro* es someter los geles lipídicos a un ambiente acuoso rico en tensioactivo y, posteriormente, medir el aumento de la turbidez (o absorbancia aparente) de la fase acuosa que resulta de los fragmentos lipídicos erosionados por el tensioactivo. Dichos fragmentos lipídicos dan lugar a un aumento considerable de la turbidez de la solución debido a la dispersión de luz. A menudo, las sales biliares se usan como el tensioactivo elegido para estudiar la disolución de la formulación dada su importancia biológica y su naturaleza endógena. Por consiguiente, los geles (0,20 g) formados en PBS por las formulaciones proporcionadas en la Tabla 1 se colocaron en 5 ml de una solución de taurocolato de sodio (NaTC) al 0,1 % en PBS. Las muestras resultantes a partir de ese momento se transfirieron a una incubadora mantenida a 37 °C con velocidad de rotación de 150 rpm. Tras 6 horas, las muestras se retiraron de la incubadora, se giraron dos veces, y la solución acuosa respectiva se transfirió a una cubeta de 1,5 ml semimicro desechable para medir la absorbancia. Se midió la absorbancia o la turbidez (aparente) usando un espectrómetro PerkinElmer Lambda 40 UV/Vis y solamente se utilizó aire para la corrección de fondo. Los resultados del estudio de robustez se muestran en la Figura 1.

Tal como resulta evidente a partir de la Figura 1, cuanto más componente PE (DOPE) se incluye en la formulación, más robusto es el gel frente a la erosión inducida por el tensioactivo. Por ejemplo, al incluir DOPE al 50 % con respecto a SPC (SPC/DOPE = 50/50 p/p) (Formulación n.º 3 y 7 en la Tabla 1), se observa una disminución significativa de la turbidez como resultado del aumento de la robustez a la erosión inducida por el tensioactivo. Este efecto es todavía más pronunciado para las formulaciones que tienen una proporción en peso de SPC/DOPE de 25/75 (Formulación n.º 4) y más pronunciado para las formulaciones que comprenden solamente el componente DOPE junto con GDO (Formulación n.º 5, 8, 9 y 10 en la Tabla 1). De hecho, las soluciones acuosas de los geles que comprenden solamente DOPE/GDO (Formulación n.º 5, 8, 9 y 10 de la Tabla 1) eran completamente transparentes a simple vista.

Ejemplo 4: preformulaciones líquidas que comprenden fosfolípido, diacilglicerol, disolvente orgánico de baja viscosidad y disolvente polar

Se prepararon preformulaciones líquidas (1 g) de fosfolípido y diacilglicerol, tal como se describe en el Ejemplo 1. Tras mezclarlas, se observó que todas las formulaciones eran líquidos homogéneos de baja viscosidad a temperatura ambiente. Las composiciones de las formulaciones se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2. Composición de las preformulaciones líquidas que comprenden fosfolípido, diacilglicerol, disolvente orgánico de baja viscosidad y disolvente polar (% en peso).

N.º de formulación	DOPE	GDO	EtOH	PG	WFI
11	35,3	53,0	9,8	1,9	-
12	34,6	51,9	9,6	3,9	-
13	34,1	51,1	9,5	5,3	-
14	32,6	49,0	9,2	9,2	-
15	51,8	34,5	11,8	-	1,9
16	50,9	33,9	11,6	-	3,6
17	49,9	33,3	11,4	-	5,4
18	48,2	32,2	11,0	-	8,6

Ejemplo 5: preformulaciones líquidas que comprenden fosfolípido y α -tocoferol

Se prepararon preformulaciones líquidas (2 g) de fosfolípido y α -tocoferol (TOC) pesando los componentes lipídicos y de disolvente respectivos de acuerdo con la Tabla 3 en recipientes de 3 ml (2R), seguido de una mezcla con rodillo a 40 °C hasta obtener soluciones líquidas homogéneas (< 20 h). Tras enfriarlas hasta la temperatura ambiente, se observó que todas las formulaciones eran líquidos homogéneos de baja viscosidad.

Tabla 3. Composición de preformulaciones líquidas que comprenden fosfolípido y α -tocoferol (TOC) (% en peso)

N.º de formulación	SPC	DOPE	TOC	EtOH	Composición lipídica (% en peso)
19	33,5	11,5	45	10	SPC/DOPE/TOC = 37,5/12,5/50
20	22,5	22,5	45	10	SPC/DOPE/TOC = 25/25/50
21	11	34	45	10	SPC/DOPE/TOC = 12,5/37,5/50
22	-	45	45	10	DOPE/TOC = 50/50
23	26,4	26,4	35,2	12	SPC/DOPE/TOC = 30/30/40
24	-	52,8	35,2	12	DOPE/TOC = 60/40
25	-	36	54	10	DOPE/TOC = 40/60

Ejemplo 6: Estructuras de fase cristalina líquida de las mezclas de DOPE/GDO en presencia de la fase acuosa

5 Se prepararon preformulaciones líquidas (2 g) de DOPE y GDO pesando la cantidad necesaria de los respectivos componentes lipídicos en recipientes de 3 ml (2R), seguido de la adición de EtOH a una concentración total del 10 al 15 % en peso. La proporción en peso de los lípidos en las diferentes muestras se ubicó en el intervalo de DOPE:GDO = 75:25-35:65. Las muestras se mezclaron con rodillo a 40 °C hasta obtener las soluciones líquidas homogéneas (< 20 h). Tras enfriarlas hasta la temperatura ambiente, se observó que todas las formulaciones eran

10 líquidos homogéneos de baja viscosidad. Luego, se inyectó la formulación respectiva (0,5 g) en 5 ml de solución salina (NaCl al 0,9 % p/v) en recipientes de vidrio para inyección de 6 ml (6R) con jeringas Luer-Lock de 1 ml y agujas de calibre 23 desechables. Todas las formulaciones se inyectaron fácilmente usando el tamaño de aguja de calibre 23. Se permitió que los geles resultantes se equilibraran en una mezcladora de rodillos a temperatura ambiente durante 10 días antes de las mediciones de difracción de luz de rayos X de ángulo pequeño (SAXS).

15 Se realizaron mediciones de SAXS sincrotrón en la línea de haz I911 en MAX-lab (Lund University, Suecia), usando un detector CCD Marresearch de 165 mm montado en una placa base de la línea de haz Marresearch Desktop. Se montaron muestras cristalinas líquidas de DOPE/GDO/solución salina entre las películas de kapton en un soporte de muestras de acero en la distancia de muestra a detector de 1916,8 mm. Los difractogramas se registraron a la

20 temperatura indicada (Figura 2) a alto vacío con una longitud de onda de 0,91 Å y el tamaño del haz de 0,25 x 0,25 mm (ancho total al máximo medio) en la muestra. El tiempo de exposición de cada muestra fue de 3 min. Las imágenes de CCD resultantes se integraron y se analizaron usando longitudes de onda y posiciones del detector calibradas. Las posiciones relativas del pico de difracción que se muestran en la Figura 2 indican que la estructura cristalina líquida pasa de hexagonal inversa (H_2) a un alto contenido de DOPE a cúbica micelar inversa (I_2 , grupo espacial Fd3m) cuando aumenta el contenido de GDO.

25

Ejemplo 7: estructuras de fase cristalina líquida de las mezclas de DOPE/TOC y DOPE/GDO en presencia de la fase acuosa

30 Se prepararon preformulaciones líquidas (2 g) de DOPE/GDO y DOPE/TOC pesando la cantidad necesaria de los respectivos componentes lipídicos en recipientes de 3 ml (2R) seguido de la adición de EtOH a una concentración total del 10 % en peso. La proporción en peso de los lípidos en las diferentes muestras se ubicó en el intervalo de DOPE:GDO y DOPE:TOC = 60:40. Las muestras se mezclaron con rodillo a 40 °C hasta obtener las soluciones líquidas homogéneas (< 20 h). Tras que se enfriaran a temperatura ambiente, se observó que las formulaciones eran

35 líquidos homogéneos de baja viscosidad. Luego, se inyectó la formulación respectiva (0,5 g) en 5 ml de solución salina (NaCl al 0,9 % p/v) en recipientes de vidrio para inyección de 6 ml (6R) con jeringas Luer-Lock de 1 ml y agujas de calibre 23 desechables. Las formulaciones se inyectaron fácilmente con agujas de calibre 23. Se permitió que los geles resultantes se equilibraran en una mezcladora de rodillos a temperatura ambiente durante 10 días antes de las mediciones de difracción de luz de rayos X de ángulo pequeño (SAXS).

40 Se realizaron mediciones de SAXS sincrotrón como se describe en el Ejemplo 6 y los resultados se muestran en la Figura 3. Las posiciones de los picos de difracción relativos (Figura 3) indican la estructura cristalina líquida cúbica micelar inversa (Fd3m) para ambas muestras de DOPE/GDO y DOPE/TOC (60/40 p/p) dentro del intervalo de temperatura investigado.

45

Ejemplo 8: estructuras de fase cristalina líquida de las preformulaciones de DOPE/GDO que comprenden octreotida en presencia de la fase acuosa

50 Se prepararon preformulaciones líquidas (5 g) que comprenden DOPE y GDO pesando la cantidad necesaria de los respectivos componentes lipídicos en recipientes de 10 ml (10R) y la posterior adición de EtOH. Las muestras se mezclaron con rodillo a 40 °C hasta obtener las soluciones líquidas homogéneas (< 20 h). Tras enfriarlo a la temperatura ambiente, el clorhidrato de octreotida (OCT) se agregó a las formulaciones a concentraciones de 30 y 45 mg de base libre de OCT/ml, respectivamente, seguido de agitación magnética hasta que se observó que las formulaciones eran líquidas homogéneas de baja viscosidad. Luego, se inyectó la formulación respectiva (0,5 g) en

5 ml de solución salina (NaCl al 0,9 % p/v) en recipientes de vidrio para inyección de 6 ml (6R) con jeringas Luer-Lock de 1 ml y agujas desechables de calibre 23. Las formulaciones se inyectaron fácilmente con agujas de calibre 23. Se permitió que los geles resultantes se equilibraran en una mezcladora de rodillos a temperatura ambiente durante 10 días antes de las mediciones de difracción de luz de rayos X de ángulo pequeño (SAXS). Las composiciones finales de las preformulaciones que comprenden OCT se proporcionan en la Tabla 4.

Tabla 4. Composición de preformulaciones líquidas que comprenden DOPE, GDO, EtOH y OCT (% en peso)

N.º de formulación	OCT	DOPE	GDO	EtOH	Comentario
26	3,62	43,19	43,19	10,00	Corresponde a 30 mg de base libre de octreotida por ml cuando se corrige para determinar la pureza y el contenido del péptido y la densidad de la formulación.
27	5,43	42,29	42,29	10,00	Corresponde a 45 mg de base libre de octreotida por ml cuando se corrige para determinar la pureza y el contenido del péptido y la densidad de la formulación.

Se realizaron mediciones de SAXS sincrotrón como se describe en el Ejemplo 6 y los resultados se muestran en la Figura 4 donde también se incluye el difractograma de la mezcla de DOPE/GDO sin octreotida. Las posiciones relativas de los picos de difracción indican que se mantiene la estructura cristalina líquida cúbica micelar inversa (Fd3m) observada para la mezcla de DOPE/GDO sin el agente activo octreotida retenido dentro del intervalo de concentración y temperatura de la octreotida investigado.

Ejemplo 9. Formulación que comprende DOPE, GDO, EtOH, PG y pasireotida (sal de pamoato)

Se preparó una preformulación líquida (2 g) que comprende DOPE y GDO pesando la cantidad necesaria del respectivo componente lipídico en recipientes de 2 ml (2R) y la posterior adición de la cantidad necesaria de EtOH y PG. La muestra se mezcló con rodillos a 40 °C hasta obtener una solución líquida homogénea (< 20 h). Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó pamoato pasireotida (o SOM230) a la formulación para proporcionar una concentración final de aproximadamente 30 mg/ml de pasireotida (calculado como base libre). La composición de la muestra final se proporciona en la Tabla 5.

Tabla 5. Composición de preformulación líquida que comprende DOPE, GDO, EtOH, PG y pasireotida (% en peso) La concentración de pasireotida corresponde a aproximadamente 30 mg de base libre de pasireotida/ml.

N.º de formulación	Pamoato pasireotida	DOPE	GDO	EtOH	PG
28	4,77	38,50	38,76	8,58	9,39

Ejemplo 10: estudio farmacocinético 1 *in vivo* de formulaciones que comprenden octreotida

Se prepararon preformulaciones líquidas que comprenden DOPE/GDO y SPC/GDO pesando la cantidad necesaria del respectivo componente lipídico en recipientes de 15 ml (15R) seguido de la adición de EtOH. Las muestras se mezclaron con rodillo a 40 °C hasta obtener las soluciones líquidas homogéneas. Se pesó la cantidad necesaria de clorhidrato de octreotida en un recipiente de vidrio de 10 ml (10R) seguido de la adición de la respectiva solución de lípido/EtOH. Las formulaciones resultantes se mezclaron con rodillo a temperatura ambiente hasta obtener las soluciones líquidas homogéneas. Luego, la respectiva formulación se esterilizó por filtración a presión de nitrógeno de 250 kPa (2,5 bar) usando un filtro de membrana de PVDF estéril de 0,2 micrones de Millipore. El tamaño del lote era de 7 g y las composiciones de la formulación final se proporcionan en la Tabla 6.

Tabla 6. Composición de preformulaciones líquidas que comprenden fosfolípido, GDO, cosolventes y OCT (% en peso). La concentración de OCT corresponde a 45 mg de base libre de octreotida/ml.

N.º de formulación	OCT	DOPE	SPC	GDO	EtOH
OCT-1	5,43	42,29	-	42,29	10,00
OCT-2	5,43	-	42,29	42,29	10,00

Se inyectaron las formulaciones de la Tabla 6 por vía subcutánea a ratas Sprague-Dawley macho en un volumen de dosis de 0,6 ml/kg (27 mg de base libre de octreotida/kg). Se recogieron muestras de sangre para analizar la farmacocinética antes de la dosis y a 1 hora, 6 horas, 1 día, 2 días, 5 días, 8 días, 14 días, 21 días, 28 días y 35 días tras la dosificación. Las muestras de sangre de 0,25 ml se recogieron mediante sangrado sublingual en tubos de prueba tratados con EDTA (Capiject 3T-MQK, Terumo Medical Corporation). La sangre se colocó en hielo inmediatamente después de la recolección y se centrifugó (aproximadamente 1500×g, a 5 °C durante 10 min) durante un período de 30 a 60 minutos. El plasma se transfirió a tubos de prueba de propileno de 1,5 ml azules adecuadamente marcados (tubos de microcentrifugación, Plastibrand, Buch & Holm) y se almacenó por debajo de -70 °C hasta transportarse en hielo seco para el análisis. Las muestras de plasma se analizaron con el kit ELISA S-

1275 (Bachem/Peninsula Laboratories) "Octreotide – EIA Kit, Host : Rabbit, High Sensitivity", adaptado para el análisis de OCT en plasma EDTA de rata.

En la Figura 5 se muestran los perfiles de PK obtenidos que demuestran una liberación sostenida de OCT durante al menos 35 días para ambas formulaciones. Cabe destacar que la formulación de OCT-1 que comprende DOPE mostró niveles más estables en plasma con el transcurso del tiempo y en particular, niveles en plasma más elevados entre día 14 y el día 35.

Ejemplo 11: estudio farmacocinético 2 *in vivo* de formulaciones que comprenden octreotida

Se prepararon preformulaciones líquidas (5 g) que comprenden fosfolípido, GDO, cosolventes y octreotida, tal como se ha descrito en el Ejemplo 10. En la Tabla 7, se proporcionan las composiciones de la formulación final. Las Formulaciones OCT-2 y OCT-4 son formulaciones de referencia.

Tabla 7. Composición de preformulaciones líquidas que comprenden fosfolípido, GDO, cosolventes y OCT (% en peso).

N.º de formulación	OCT	DOPE	SPC	GDO	EtOH	PG	Comentario
OCT-1	5,43	42,29	-	42,29	10,00	-	45 mg base libre OCT/ml
OCT-2	5,43	-	42,29	42,29	10,00	-	45 mg base libre OCT/ml
OCT-3	2,40	43,80	-	43,80	10,00	-	20 mg base libre OCT/ml
OCT-4	2,39	-	42,31	42,31	6,50	6,50	20 mg base libre OCT/ml

Se inyectaron las formulaciones de la Tabla 7 por vía subcutánea a ratas Sprague-Dawley macho en un volumen de dosis de 0,2 ml/kg (9 mg base libre OCT/kg para OCT-1 y OCT-2, y 4 mg base libre OCT/kg para OCT-3 y OCT-4). Se recogieron muestras de sangre para analizar la farmacocinética antes de la dosis y a 1 hora, 6 horas, 1 día, 4 días, 6 días, 8 días, 11 días, 14 días, 18 días, 21 días, 25 días y 28 días tras la dosificación. En el Ejemplo 10, se describe el procedimiento de muestreo y el bioensayo.

En la Figura 6, se muestran los perfiles de PK obtenidos que demuestran una liberación sostenida de OCT durante al menos 28 días para todas las formulaciones. Cabe destacar que las formulaciones de OCT-1 y OCT-3 que comprenden DOPE mostraron niveles más estables en plasma con el transcurso del tiempo y en particular, niveles en plasma más elevados entre el día 14 y el día 28. La variación de las concentraciones en plasma medidas en momentos más lejanos en el tiempo tras la inyección (≥ 21 días) también fue menor para las formulaciones basadas en DOPE y fue especialmente marcada para la formulación OCT-3 con 20 mg de base libre OCT/ml.

Un hallazgo interesante que se encontró en el estudio y que cabe destacar es la presencia de depósitos de las formulaciones basadas en DOPE en el sitio de inyección en todos los animales al final del estudio, mientras que la mitad o más de los animales que recibieron las formulaciones basadas en SPC mostraron una eliminación completa de la matriz de depósito. Esto indica diferencias en la cinética de degradación *in vivo* de la matriz lipídica y corrobora los datos de PK a plazos más largos tras la inyección, en los que las formulaciones basadas en DOPE presentaron niveles en plasma más elevados y menos variables.

Ejemplo 12: estudio farmacocinético 3 *in vivo* de formulaciones que comprenden octreotida

Se prepararon preformulaciones líquidas (5 g) que comprenden fosfolípido, GDO, cosolventes y octreotida tal como se ha descrito en el Ejemplo 10. En la Tabla 8, se proveen las composiciones de la formulación final.

Tabla 8. Composición de preformulaciones líquidas que comprenden fosfolípido, GDO, cosolventes y OCT (% en peso). La concentración de OCT corresponde a 20 mg base libre OCT/ml.

N.º de formulación	OCT	DOPE	SPC	GDO	EtOH
OCT-3	2,40	43,80	-	43,80	10,00
OCT-5	2,39	35,04	-	52,57	10,00
OCT-6	2,39	52,57	-	35,04	10,00
OCT-7	2,39	39,43	4,37	43,81	10,00
OCT-8	2,39	35,05	8,75	43,81	10,00

Se inyectaron las formulaciones de la Tabla 8 por vía subcutánea a ratas Sprague-Dawley macho en un volumen de dosis de 0,2 ml/kg (4 mg base libre OCT/kg). Se recogieron muestras de sangre para analizar la farmacocinética antes de la dosis y a 1 hora, 6 horas, 1 día, 4 días, 6 días, 8 días, 12 días, 14 días, 19 días, 21 días y 28 días tras la dosificación. En el Ejemplo 10, se describe el procedimiento de muestreo y el bioensayo.

En la Figura 7, se muestran los perfiles de PK obtenidos que demuestran una liberación sostenida de OCT durante al menos 28 días para todas las formulaciones. Se observó una liberación inicial más elevada y niveles en plasma más bajos de OCT para la formulación OCT-5, aunque los perfiles plasmáticos fueron similares para las otras formulaciones.

Ejemplo 13: Robustez mecánica de los cristales líquidos formados por mezclas de DOPE/GDO y SPC/GDO en solución acuosa

Se prepararon preformulaciones líquidas (1 g) de mezclas de DOPE/GDO y SPC/GDO mediante el pesaje de las cantidades necesarias de los respectivos componentes líquidos en viales de 3 ml (2R) seguido de la adición de EtOH a una concentración total del 10 % en peso. La proporción en peso de los lípidos en las diferentes muestras se ubicó en el entorno de DOPE:GDO = 70:30-50:50 y SPC:GDO = 70:30-50:50. Las muestras se mezclaron con rodillo a 40 °C hasta obtener las soluciones líquidas homogéneas (< 20 h). Tras que se enfriaran a temperatura ambiente, se observó que las formulaciones eran líquidos homogéneos de baja viscosidad. Luego, se inyectó la formulación respectiva (0,5 g) en 5 ml de solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4) en viales de vidrio para inyección de 10 ml (10R) con jeringas de 1 ml Luer-Lock y agujas de calibre 23. Las formulaciones se inyectaron fácilmente con agujas de calibre 23. Se dejó que los geles resultantes se equilibraran en una mesa de mezcla mecánica a 37 °C y 150 rpm durante 20 días antes de tomar las medidas de robustez.

Las medidas de robustez cristalina líquida se tomaron con el analizador TA.XT plus Texture Analyzer (Stable Micro Systems Ltd., RU) equipado con una aguja inoxidable de 2 mm de espesor. Se registraron las dependencias de fuerza frente a distancia haciendo penetrar los geles cristalinos de líquido alrededor de 4 mm con la aguja a una velocidad de 0,5 mm/s. Cuanto mayor es la fuerza necesaria para penetrar la aguja, mayor es la resistencia mecánica del gel.

En la Figura 8, se muestran los resultados en los que se observa que en todos los casos los geles cristalinos líquidos (LC) basados en DOPE son significativamente más robustos a nivel mecánico en comparación con los geles LC basados en SPC. Este resultado coincide con la mayor resistencia a la erosión inducida por tensioactivos según lo ilustrado en el Ejemplo 1. La mayor robustez mecánica de las formulaciones basadas en DOPE en comparación con las formulaciones basadas en SPC también puede explicar la diferencia de rendimiento *in vivo* entre los tipos de formulación, tal como se describe en los Ejemplos 10 a 12.

REIVINDICACIONES

1. Una preformulación que comprende una mezcla cristalina, no líquida, de baja viscosidad de:

- 5 a. del 25 al 55 % en peso de al menos un diacilglicerol y/o al menos un tocoferol;
 b. del 25 al 55 % en peso de al menos un componente fosfolípido que comprende fosfolípidos que tienen
- 10 i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 50 % de fosfatidiletanolamina y
 ii. dos cadenas de acilo, cada una de las cuales tiene independientemente de 16 a 20 átomos de carbono, en la que al menos una cadena de acilo tiene al menos una insaturación en la cadena de carbono, y no hay más de cuatro insaturaciones en las dos cadenas de carbono;
- 15 en la que dicho componente fosfolípido b) comprende más del 50 % de fosfatidiletanolamina (PE);
 c. del 5 al 25 % en peso de al menos un disolvente biocompatible, orgánico, de baja viscosidad, que contiene oxígeno;
- 20 en la que del 0,1 al 10 % en peso de al menos un agente activo peptídico que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina está disuelto o disperso en la mezcla de baja viscosidad;
 en la que la preformulación tiene una viscosidad de 0,1 a 5.000 mPas a 20 °C;
 y en la que la preformulación forma, o es capaz de formar, al menos una estructura de fase cristalina líquida no laminar al entrar en contacto con un fluido acuoso.

25 2. Una preformulación según lo reivindicado en la reivindicación 1, en la que dicho al menos un agente activo peptídico es un péptido limitado de 6 a 10 α -aminoácidos, preferentemente de 6 a 10 α -aminoácidos, que más preferentemente comprende o consiste en al menos uno seleccionado del grupo que consiste en SST-14, SST-28, octreotida, lanreotida, pasireotida y vapreotida, o sus sales, preferentemente pasireotida y octreotida o sus sales, en la que dicho agente activo peptídico, opcionalmente, comprende o consiste en la sal cloruro, acetato, pamoato o tartrato pertinente.

30 3. Una preformulación según lo reivindicado en la reivindicación 1 o en la reivindicación 2, en la que dicha preformulación administra una dosis de agente activo peptídico en el intervalo de 5 a 150 mg/ml, por ejemplo, de 10 a 100 mg/ml, preferentemente de 10 a 70 mg/ml, tal como de 20 a 60 mg/ml, lo más preferentemente de 30 a 60 mg/ml.

35 4. Una preformulación según lo reivindicado en las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha estructura de fase cristalina líquida es una estructura de fase hexagonal inversa o una estructura de fase cúbica inversa, o mezclas de las mismas, preferentemente donde dicha estructura de fase cristalina líquida se selecciona de H₂, I₂ o de sus mezclas.

40 5. Una preformulación según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que cada uno de los grupos de cola no polares del componente a) independientemente consiste esencialmente en grupos C18 insaturados.

45 6. Una preformulación según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el componente a) consiste esencialmente en al menos un tocoferol, o en la que el componente a) consiste esencialmente en una mezcla de dioleato de glicerol (GDO) y tocoferol.

50 7. Una preformulación según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el componente b) se selecciona de fosfatidiletanolaminas, o mezclas de fosfatidiletanolaminas con al menos uno seleccionado de fosfatidilcolinas, fosfatidilinositoles y esfingomielinas, preferentemente fosfatidilcolinas tales como fosfatidilcolina de soja (SPC) y/o diolcoil fosfatidilcolina (DOPC).

55 8. Una preformulación según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicho componente fosfolípido b) comprende al menos el 75 % de PE, por ejemplo, al menos el 80 % de PE o al menos el 90 % de PE, y lo más preferentemente, esencialmente el 100 % de PE.

9. Una preformulación, según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el componente fosfolípido b) comprende además al menos un fosfolípido que tiene

- 60 i. grupos de cabeza polar que comprenden al menos un 90 % de fosfatidilcolina y
 ii. dos cadenas de acilo, cada una de las cuales tiene independientemente de 16 a 20 átomos de carbono, en la que al menos una cadena de acilo tiene al menos una insaturación en la cadena de carbono, y hay no más de cuatro insaturaciones en las dos cadenas de carbono.

10. Una preformulación según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el componente fosfolípido b) comprende al menos un 10 % de PC, por ejemplo al menos un 20 % de PC o al menos un 30 % de PC, preferentemente SPC, DOPC o mezclas de los mismos.
- 5 11. Una preformulación según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el componente fosfolípido b) forma una fase hexagonal en contacto con agua en exceso a temperaturas en el intervalo de 36 a 40 °C.
- 10 12. Una preformulación según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que tiene al menos una de:
- (i) una solución molecular, estructura de fase L_2 y/o L_3 ;
 - (ii) una proporción de a) con respecto a b) de entre 40:60 y 60:40 en peso; y/o
 - (iii) que comprende además hasta un 10 % en peso de a) + b) de una molécula anfifílica aniónica cargada.
- 15 13. Una preformulación según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que el componente c) se selecciona entre alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, amidas, sulfóxidos y mezclas de los mismos.
- 20 14. Una preformulación según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende además: del 1 al 20 % en peso de al menos un disolvente polar d) en peso de los componentes a) + b) + c) + d), preferentemente del 1,2 al 20 % en peso, preferentemente del 2 al 20 % en peso, más preferentemente del 5 al 18 % en peso, lo más preferentemente del 8 al 15 % en peso, preferentemente, en la que dicho disolvente polar tiene una constante dieléctrica de al menos 28 medida a 25 °C, más preferentemente de al menos 30 medida a 25 °C.
- 25 15. Una preformulación según lo reivindicado en la reivindicación 14, en la que el componente d) comprende o consiste en agua o propilenglicol, o mezclas de los mismos, preformulaciones en las que el componente d) comprende al menos el 2 % de agua.
- 30 16. Una preformulación según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 14 o 15, en la que el componente c) comprende al menos un disolvente orgánico, biocompatible, monoalcohólico, preferentemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en etanol, propanol, isopropanol o mezclas de los mismos, más preferentemente etanol.
- 35 17. Una preformulación según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en la que el componente c) comprende dimetilsulfóxido (DMSO), N-metil-pirrolidona (NMP) o mezclas de NMP y etanol.
- 40 18. Una preformulación según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en la que los componentes c) y d) combinados se encuentran presentes en un nivel total menor o igual al 30 % en peso, más preferentemente al 25 % en peso, por ejemplo, en el intervalo del 15 al 20 % en peso.
- 45 19. Una preformulación según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, que es administrable mediante inyección, pulverización, inmersión, enjuague, aplicación desde una almohadilla o un rodillo esférico, pintura, goteo, pulverización en aerosol o pulverización por bomba.
- 50 20. Una preformulación inyectable según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, que forma un depósito que proporciona la liberación continua del agente activo durante al menos dos semanas, en la que dicho agente activo comprende al menos uno seleccionado de:
- a. octreotida;
 - b. pasireotida.
- 55 21. Un proceso de formación de una preformulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, adecuada para la administración a un sujeto (preferentemente, un mamífero), de un agente activo peptídico, que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina, comprendiendo dicho proceso la formación de una mezcla cristalina no líquida de baja viscosidad de:
- a. del 25 al 55 % en peso de al menos un diacilglicerol y/o al menos un tocoferol;
 - b. del 25 al 55 % en peso de al menos un componente fosfolípido que comprende fosfolípidos que tienen
- 60 i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 50 % de fosfatidiletanolamina y
- ii. dos cadenas de acilo, cada una de las cuales tiene independientemente de 16 a 20 átomos de carbono, en la que al menos una cadena de acilo tiene al menos una insaturación en la cadena de carbono, y no hay más de cuatro insaturaciones en las dos cadenas de carbono;

en la que dicho componente fosfolípido b) comprende más del 50 % de PE;

c. del 5 al 25 % en peso de al menos un disolvente biocompatible, orgánico, de baja viscosidad, que contiene oxígeno;

5 y disolver o dispersar del 0,1 al 10 % en peso de al menos un agente activo peptídico que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina en la mezcla de baja viscosidad o en al menos uno de los componentes a, b o c antes de la formación de la mezcla de baja viscosidad.

10 22. Una preformulación según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para su uso en el tratamiento o en la profilaxis de una afección seleccionada de enfermedad de Cushing, acromegalia, diabetes mellitus de tipo I o tipo II, especialmente sus complicaciones, por ejemplo, angiopatía, retinopatía diabética proliferativa, edema macular diabético, nefropatía, neuropatía y fenómeno del alba, y otros trastornos metabólicos relacionados con la liberación de insulina o glucagón, por ejemplo, obesidad, por ejemplo, obesidad mórbida u
15 obesidad hipotalámica o hiperinsulinémica, fístula enterocutánea y pancreaticocutánea, síndrome del intestino irritable, enfermedades inflamatorias, por ejemplo, enfermedad de Grave, síndrome de intestino irritable, psoriasis o artritis reumatoide, enfermedad renal poliquística, síndrome de Dumping, síndrome de diarrea acuosa, diarrea asociada a SIDA, diarrea inducida por quimioterapia, pancreatitis crónica o aguda y tumores secretores de hormonas gastrointestinales (por ejemplo, los tumores GEP, por ejemplo, vipomas, glucagonomas, insulinomas, carcinoides y similares), neoplasias linfocíticas, por ejemplo, linfomas o leucemias, carcinoma hepatocelular, así como también
20 sangrado gastrointestinal, por ejemplo, sangrado de várices esofágicas.

23. Un dispositivo de administración prellenado que contiene una preformulación según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, dispositivo que preferentemente es una jeringa o un cilindro de jeringa, un inyector sin
25 aguja, un inyector de uso múltiple o único, un cartucho o un vial.

24. El dispositivo de la reivindicación 23, que contiene una única dosis de 1 a 200 mg, preferentemente de 1 a 150 mg, de agente activo peptídico que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina, preferentemente pamoato de pasireotida, preferentemente a alrededor de 0,2 a 4 mg por día entre administraciones planificadas, preferentemente alrededor de 0,6 a 3 mg por día y, particularmente, de 1 a 2 mg/día.
30

25. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 23 o 24 que contiene un volumen total para la administración de no más de 5 ml, preferentemente de no más de 2 ml, más preferentemente de alrededor de 1,5 ml.

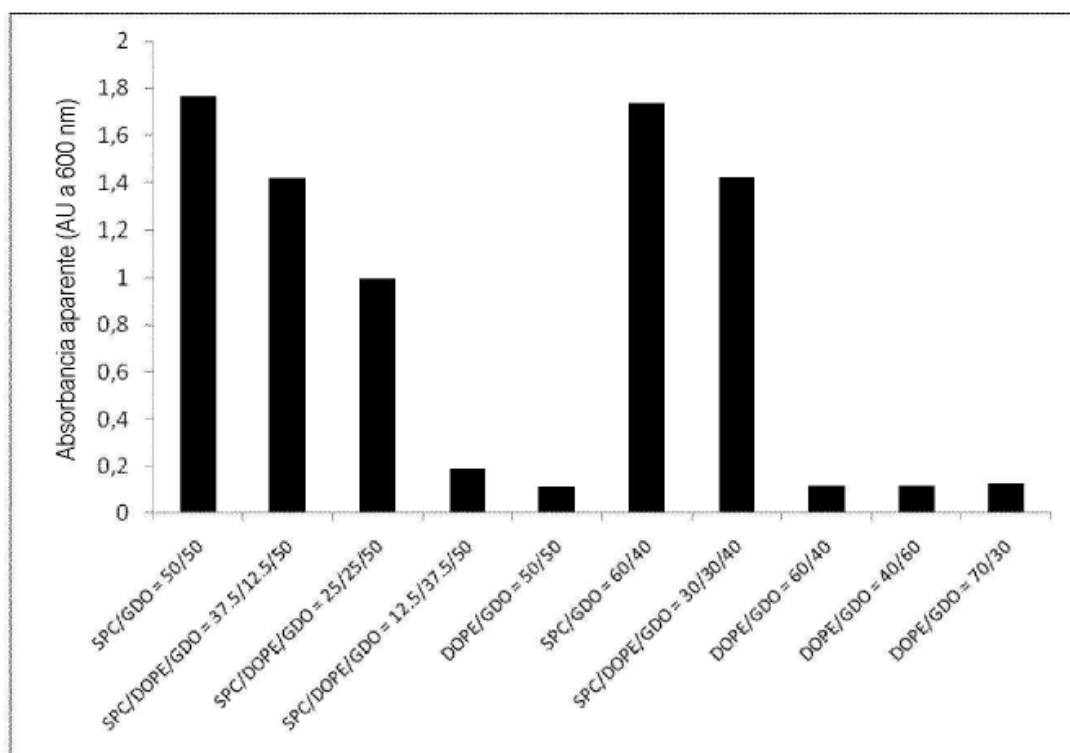


Figura 1: absorbancia aparente (turbidez) de la fase acuosa medida a 600 nm para geles con las composiciones lipídicas indicadas (% en peso) incubadas en taurocolato de sodio (NaTC) al 0,1 % en peso. Los geles se incubaron a 37 °C durante 6 horas con agitación moderada (150 rpm). Véase también la Tabla 1 que contiene los detalles de la composición.

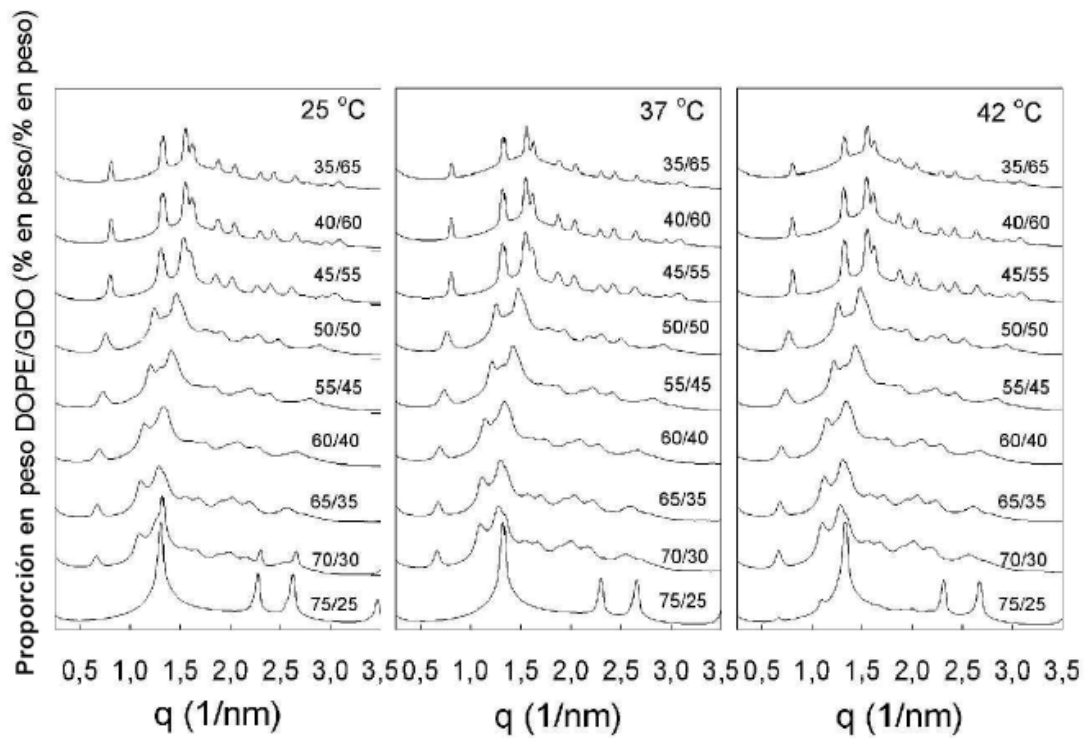


Figura 2. Patrones de difracción de rayos X de mezclas de DOPE/GDO completamente hidratadas en solución salina a 25, 37 y 42 °C entre las proporciones en peso de DOPE/GDO de 75/25 y 35/65 como se indica en la figura. Las posiciones relativas de los picos de difracción indican que la estructura cristalina líquida pasa de hexagonal inversa a cúbica micelar inversa (grupo espacial $Fd\bar{3}m$) cuando aumenta el contenido de GDO.

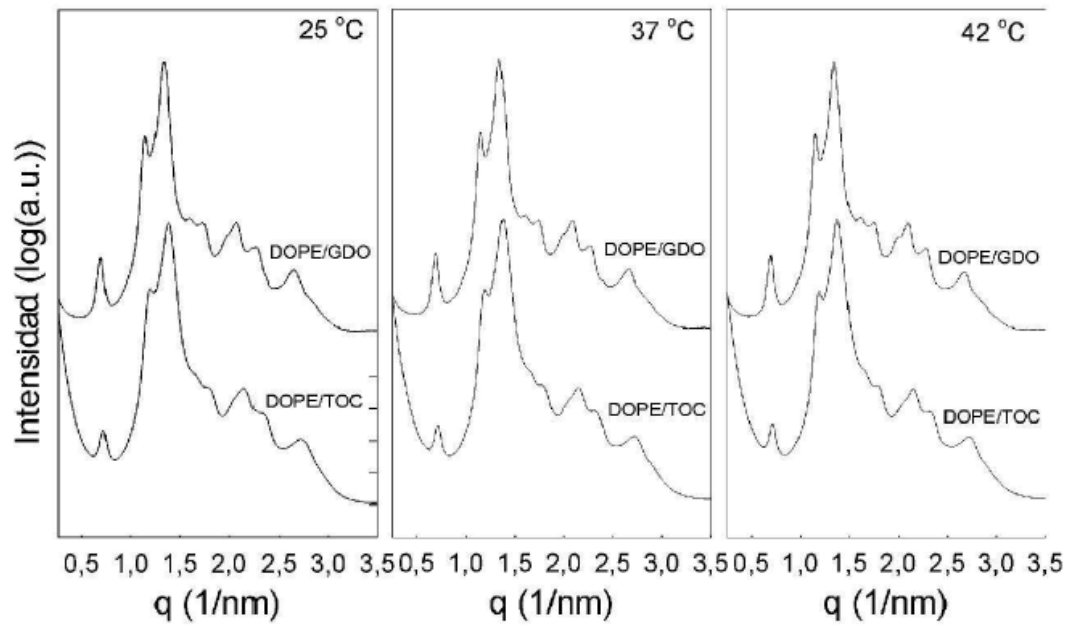


Figura 3. Patrones de difracción de rayos X de las mezclas de DOPE/GDO (60/40 en peso) y DOPE/TOC (60/40 en peso) totalmente hidratadas en una solución salina a 25, 37 y 42 °C. Las posiciones de los picos de difracción relativos indican la misma estructura cristalina líquida cúbica micelar inversa ($Fd3m$) dentro del intervalo de temperatura investigado.

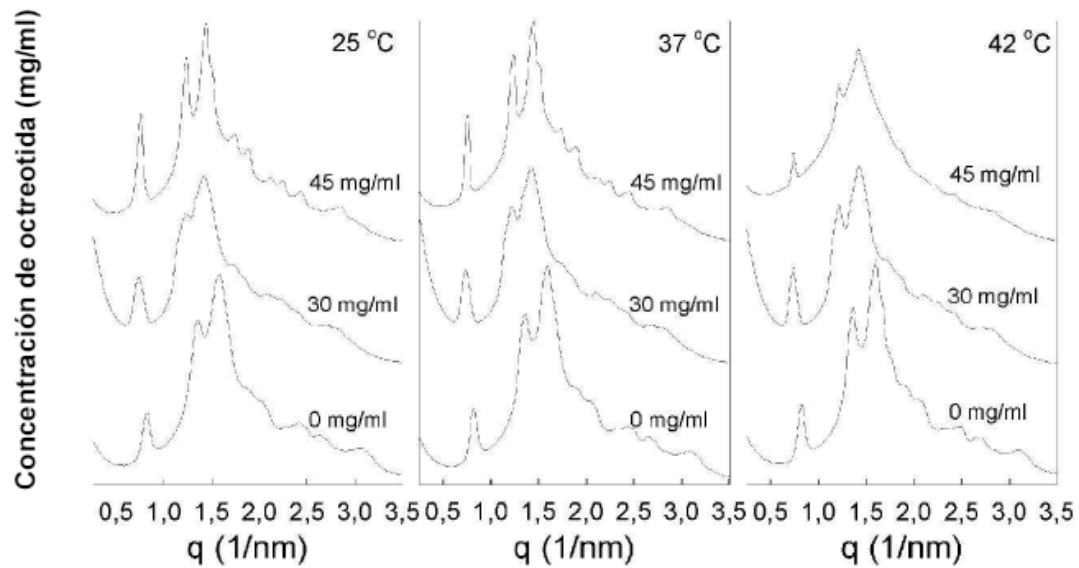


Figura 4. Patrones de difracción de rayos X de las mezclas de DOPE/GDO (50/50 en peso) completamente hidratadas (en solución salina (NaCl al 0,9 % p/v)) que incluyen octreotida a 25, 37 y 42 °C. La concentración de octreotida en la formulación lipídica respectiva se indica en la figura. Las posiciones relativas de los picos de difracción indican la misma estructura cristalina líquida cúbica micelar inversa (Fd3m) comprendida en el intervalo de temperatura y de concentración de octreotida investigados.

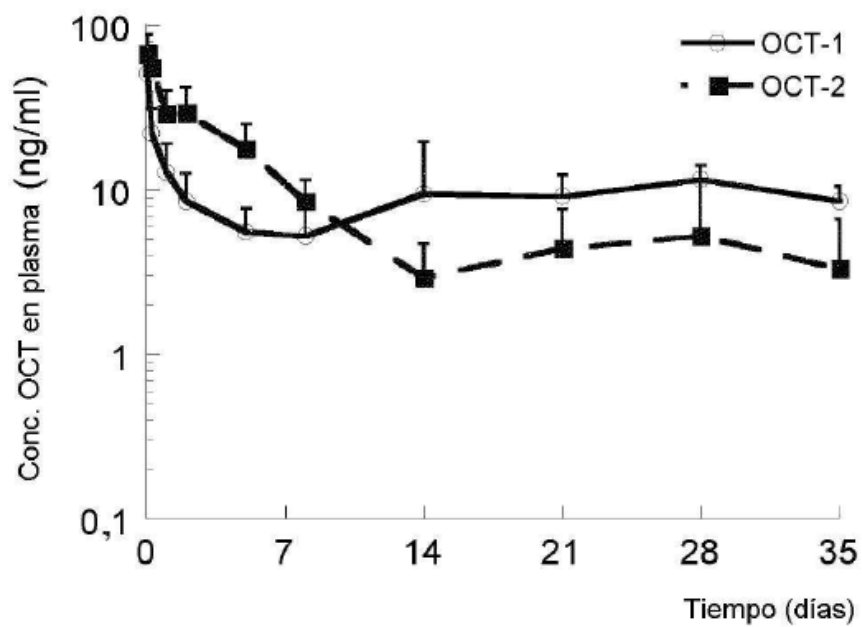


Figura 5. Perfil farmacocinético *in vivo* de octreotida (OCT) tras la administración subcutánea a ratas. Las barras de error indican una desviación estándar ($n = 6$). Se proporcionan las composiciones de formulación en el Ejemplo 10.

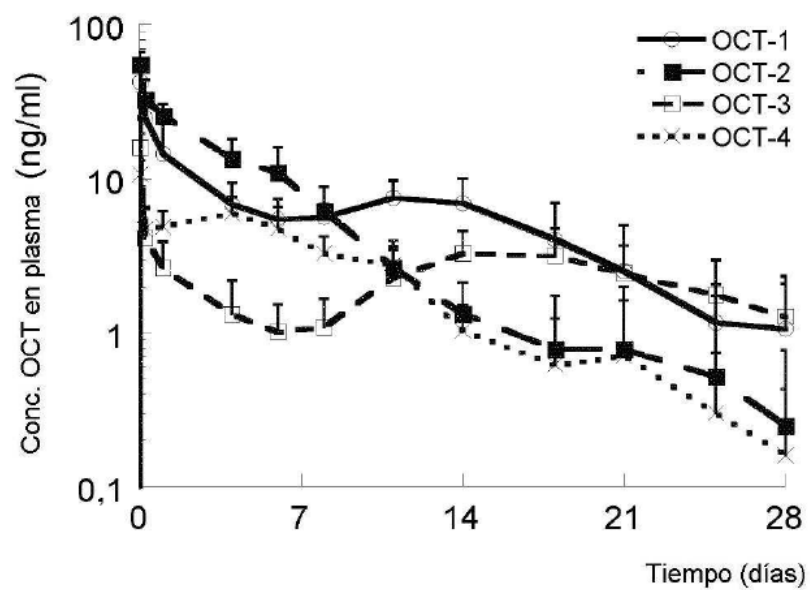


Figura 6. Perfil farmacocinético *in vivo* de octreotida (OCT) tras la administración subcutánea a ratas. Las barras de error indican una desviación estándar (n = 6). Se proporcionan las composiciones de formulación en el Ejemplo 11.

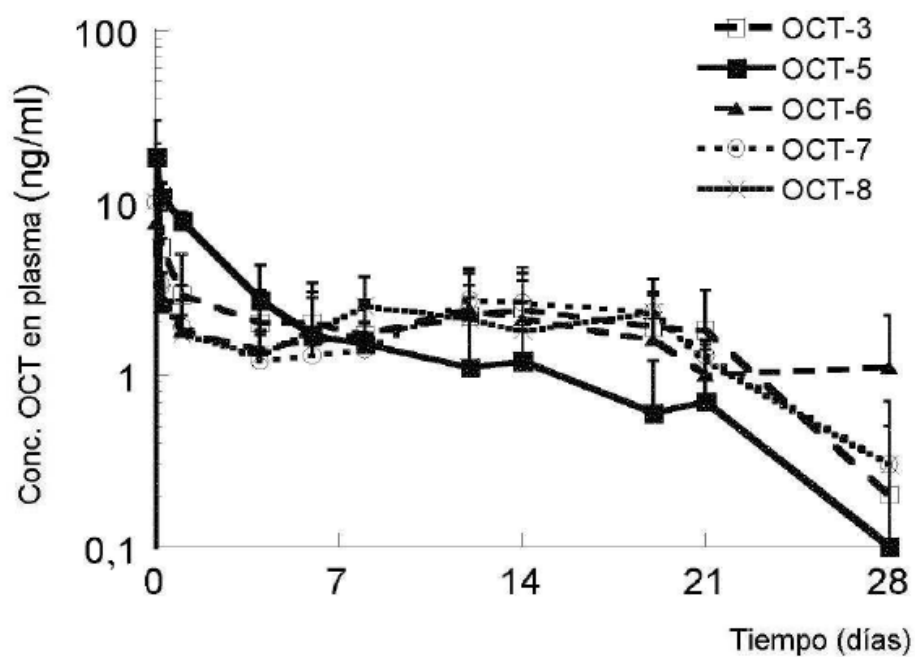


Figura 7. Perfil farmacocinético *in vivo* de octreotida (OCT) tras la administración subcutánea a ratas. Las barras de error indican una desviación estándar ($n = 6$). Se proporcionan las composiciones de formulación en el Ejemplo 12.

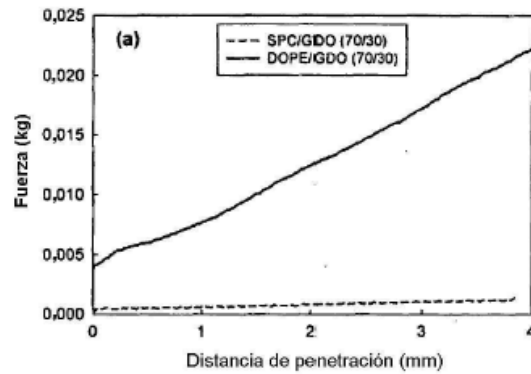


Figura 8 (a). Comparación de la robustez mecánica de los geles cristalinos líquidos formados por las mezclas de DOPE/GDO y SPC/GDO en solución acuosa (PBS, pH 7,4). Se investigaron y compararon las siguientes proporciones en peso de fosfolípido/GDO: 70:30.

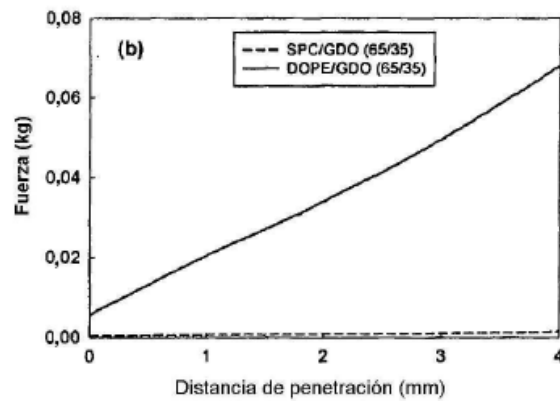


Figura 8 (b). Comparación de la robustez mecánica de los geles cristalinos líquidos formados por las mezclas de DOPE/GDO y SPC/GDO en solución acuosa (PBS, pH 7,4). Se analizaron y compararon las siguientes proporciones en peso de fosfolípido/GDO: 65:35.

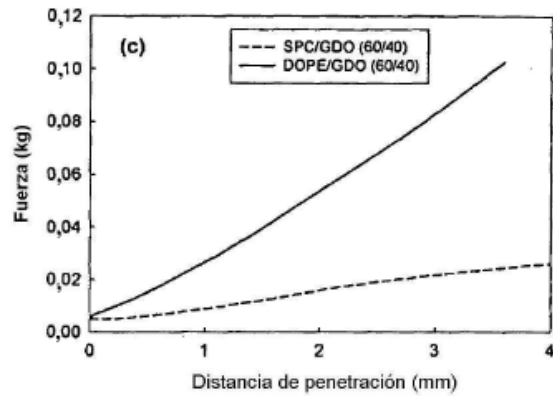


Figura 8 (c). Comparación de la robustez mecánica de los geles cristalinos líquidos formados por las mezclas de DOPE/GDO y SPC/GDO en solución acuosa (PBS, pH 7,4). Se analizaron y compararon las siguientes proporciones en peso de fosfolípido/GDO: 60:40.

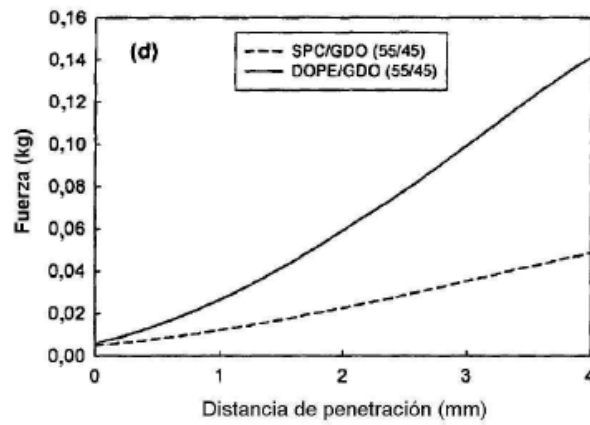


Figura 8 (d). Comparación de la robustez mecánica de los geles cristalinos líquidos formados por las mezclas de DOPE/GDO y SPC/GDO en solución acuosa (PBS, pH 7,4). Se analizaron y compararon las siguientes proporciones en peso de fosfolípido/GDO: 55:45.

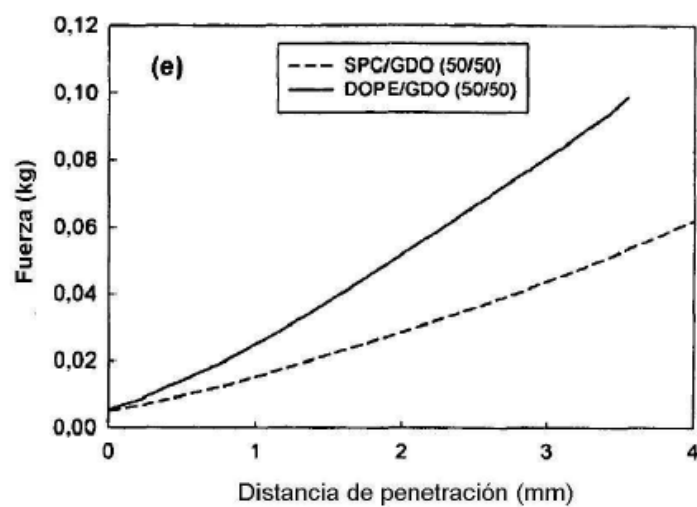


Figura 8 (e). Comparación de la robustez mecánica de los geles cristalinos líquidos formados por las mezclas de DOPE/GDO y SPC/GDO en solución acuosa (PBS, pH 7,4). Se analizaron y compararon las siguientes proporciones en peso de fosfolípido/GDO: 50:50.