

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 345**

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)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.11.2012 PCT/EP2012/073843**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2013 WO13083460**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2012 E 12791490 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2787975**

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

30 Prioridad:

05.12.2011 US 201161566851 P

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

05.12.2017

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 2 645 345 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de liberación controlada robustas

5 Campo

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

Antecedentes

Muchos agentes bioactivos, que incluyen productos farmacéuticos, nutrientes, vitaminas, etc., tienen una "ventana funcional". Es decir, que 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 sérica) se sitúa por debajo de determinado nivel, no se le puede atribuir ningún efecto beneficioso al agente. De forma similar, existe por lo general un nivel de concentración superior por encima del cual no se genera un beneficio adicional por el aumento de la concentración. En algunos casos, aumentar la concentración por encima de un nivel particular tiene como resultado efectos no deseables o incluso peligrosos.

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

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

Se han utilizado 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.

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

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 poli(ácido láctico) (PLA) y/o poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) y puede estar 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 a medida que se absorbe la matriz. Los ejemplos de dichos sistemas incluyen los descritos en los documentos US 4938763, US 5480656 y US 61 13943 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 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 existe con frecuencia un procedimiento complejo para preparar la dosis de inyección a partir del precursor de polvo que requiere la reconstitución del sistema antes de la administración a un sujeto, por ejemplo, mediante inyección.

Desde el punto de vista de la administración de fármacos, las composiciones de depósito de polímeros también tienen la desventaja de aceptar solamente cargas relativamente bajas de fármacos y poseen un perfil de liberación de "estallido/retraso". La naturaleza de la matriz polimérica, especialmente cuando se aplica en forma de una solución o prepolímero, provoca un estallido inicial de liberación del fármaco cuando se administra la composición por primera vez. A esto le sigue un período de liberación baja, mientras que comienza la degradación de la matriz, seguido finalmente por un aumento en la tasa de liberación para el perfil sostenido deseado. Este perfil de liberación de "estallido/retraso" puede provocar que la concentración *in vivo* del agente activo estalle por encima de la ventana funcional inmediatamente después de la administración, después descienda hasta el fondo 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 de "estallido/retraso" 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".

Los sistemas de depósito previos han tratado de abordar el problema de la liberación de estallido. 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 "bajo estallido" descrito en los documentos US 6113943 y US 6630115. Estos sistemas proporcionan perfiles mejorados pero el efecto de estallido/retraso permanece y no abordan otras cuestiones tales 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 poseen muchas ventajas y son potencialmente muy eficaces, pero en algunas situaciones puede ser ventajoso contar con composiciones a base de lípidos que son todavía más duraderas, más resistentes a la degradación química y/o enzimática y/o más sólidas físicamente que aquellas propuestas en la bibliografía conocida.

La formación de fases no lamelares en determinadas regiones del anfífilo (por ejemplo, diagramas de fase lípido/agua, anfífilo/aceite y anfífilo/aceite/agua) es un fenómeno bien conocido. Dichas fases incluyen fases cristalinas líquidas no lamelares tales como las fases cúbica P, cúbica D, cúbica G, micelar cúbica y hexagonal, que son fluidas a nivel molecular pero 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 lamelares pero que carecen del orden de largo alcance de las fases cristalinas líquidas. Dependiendo de la curvatura media de las láminas o capas anfífilas, estas fases se pueden describir como normales (curvatura media hacia la región no polar) o inversas (curvatura media hacia la región polar).

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

Las fases cristalinas líquidas no lamelares y L3, formadas por determinados anfífilos y mezclas de los mismos, son sistemas termodinámicamente estables. Es decir que no son simplemente un estado metaestable que separará y/o se reformará en capas, fases lamelares o similares, sino que son la forma termodinámica estable de la mezcla de disolvente/lípido.

Los primeros intentos de desarrollo de formulaciones de depósitos lipídicos como, por ejemplo, en los documentos US 5151272 y US 5807573, utilizando fases de cristal líquido podrían en ciertos casos ser eficaces en términos de administración, pero su desempeño no fue precisamente ideal en otras propiedades fundamentales. En particular, las fases cristalinas, líquidas y cúbicas son de naturaleza relativamente viscosa. Esto hace que la aplicación con una jeringuilla convencional sea difícil y posiblemente dolorosa para el paciente, y hace que la esterilización por filtración sea imposible dado que la composición no se puede hacer 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 jeringuilla convencional, permitiendo la filtración estéril y reduciendo el dolor de la inyección al paciente. Sin embargo, para formulaciones de depósito a largo plazo y/o para formulaciones que tienen propiedades protectoras o lenitivas (tales como formulaciones de recubrimiento de superficies para su uso en, por ejemplo, aplicaciones por vía oral), una propiedad crucial se relaciona 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 activos de superficie endógena (tensioactivos), enzimas degradantes de lípidos y/o degradación física.

Los presentes inventores han establecido que proporcionar una preformulación que comprende componentes anfífilos particulares, un disolvente biológicamente tolerable y opcionalmente al menos un agente bioactivo, especialmente en una fase de viscosidad baja tal como una solución molecular, proporciona una preformulación con

una robustez mecánica y/o enzimática/química considerablemente mejorada. Además, la preformulación mantiene muchas o todas las ventajas de los sistemas de depósitos de lípidos anteriores, es decir, resulta fácil de fabricar, puede filtrarse estérilmente y posee baja viscosidad (permitiendo una administración fácil y menos dolorosa), lo que permite que se incorpore un alto nivel de agentes bioactivos (permitiendo, por tanto, la utilización de una cantidad más pequeña de la composición) y/o se forme una composición de depósito no lamelar deseada *in vivo* que posee un perfil de liberación de "estallido" o "no estallido". También es posible mantener 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 atóxicos, 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 la entrega de fármacos de larga duración, por ejemplo, varios días a varios meses luego 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 cuerpo u otras partes del cuerpo.

En particular, las composiciones de la actual invención son más resistentes a la degradación química/biológica y su resistencia mecánica mejora en comparación con los sistemas de depósitos de lípidos existentes, al tiempo que conserva la capacidad de autoensamblarse espontáneamente *in situ*. Cuando se sometió a ensayo en sistemas de fragmentación/degradación que causan turbidez tras la ruptura del depósito, se demostró que el factor de turbidez de las presentes formulaciones es un factor de menos diez que para los sistemas de formación de cristal líquido basados en lípidos anteriores. Esto hace que las composiciones de la invención sean particularmente eficaces en términos de longevidad de liberación. También son adecuadas para la aplicación en áreas con grandes problemas de erosión/degradación, por ejemplo, aplicaciones por vía oral o aplicaciones del tracto gastrointestinal inferior.

Se describe una composición de liberación lenta basada en lípidos en el documento WO2006/131730 para GLP-1 y análogos del mismo utilizando mezclas de lípidos que comprenden fostatidilcolina. Esta es 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 enzimática/química mejorada permite la posibilidad de productos de depósito de incluso mayor duración, productos que mantienen una concentración sistémica superior, y productos que tienen un volumen de inyección menor. Todos estos factores son una ventaja considerable en circunstancias adecuadas. Por tanto, sería de gran valor establecer una manera mediante la cual pueden incluirse concentraciones superiores de agentes activos en una formulación de depósito a base de lípidos.

Los presentes inventores han establecido ahora adicionalmente que, al incorporar al menos un disolvente polar, puede generarse una preformulación que aborde muchos de las insuficiencias de las formulaciones de depósito conocidas y esta se puede aplicar para proporcionar una liberación controlada y mejorada de un agente activo peptídico. Mediante el uso de componentes específicos en relaciones cuidadosamente seleccionadas, y en particular con una mezcla de un alcohol y un disolvente polar, se puede generar una formulación robusta de depósito que tiene una combinación de propiedades que excede el desempeño de incluso composiciones de liberación controlada de lípidos conocidas.

Sumario de la invención

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

- a. al menos un diacilglicerol y/o al menos un tocoferol;
- b. al menos un componente de fosfolípido que comprende fosfolípidos que tienen
 - i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 50 % de fosfatidiletanolamina, y
 - ii. dos cadenas de acilo, que tienen cada una independientemente de 16 a 20 carbonos, en las 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 de fosfolípido b) comprende más del 50 % de fosfatidiletanolamina (PE);

c. al menos un disolvente biocompatible, orgánico, de baja viscosidad que contiene oxígeno; que tiene una relación de a) a b) de entre 80:20 y 20:80 en peso;

en la que al menos opcionalmente un agente bioactivo se disuelve o se dispersa en una mezcla de baja viscosidad;

en la que la preformulación tiene una viscosidad de 0,1 a 5000 mPas a 20 °C;

y en la que la preformulación forma, o es capaz de formar, al menos una estructura de fase no lamelar (por ejemplo, cristalina líquida no lamelar) tras el 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 cuando se pone en contacto con una superficie, área o cavidad corporal (por ejemplo, *in vivo*) tras el contacto con un fluido corporal acuoso. La preformulación de la invención puede contener opcionalmente una determinada cantidad de agua antes de la administración, pero esto no será suficiente para conducir a la formación de la fase cristalina líquida necesaria.

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

d. hasta el 20 % en peso de al menos un disolvente polar de los componentes a) + b) + c) + d), preferentemente en la que 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 administración de un agente bioactivo a un cuerpo animal, humano o no humano (preferentemente mamífero), comprendiendo este método administrar una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad, cristalina líquida de:

a. al menos un diacilglicerol y/o al menos un tocoferol;
b. al menos un componente de fosfolípido que comprende fosfolípidos que tienen

i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 50 % de fosfatidiletanolamina, y
ii. dos cadenas de acilo, que tienen cada una independientemente de 16 a 20 carbonos, en las 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 de fosfolípido b) comprende más del 50 % de fosfatidiletanolamina (PE);
c. al menos un disolvente biocompatible, orgánico, de baja viscosidad que contiene oxígeno; que tiene una relación de a) a b) de entre 80:20 y 20:80 en peso:

y al menos opcionalmente un agente bioactivo se disuelve o se dispersa en una mezcla de baja viscosidad; en la que la preformulación tiene una viscosidad de 0,1 a 5000 mPas a 20 °C; por la que la preformulación forma al menos una estructura de fase cristalina líquida no lamelar tras el contacto con un fluido acuoso *in vivo* tras la administración.

El método de administración adecuado para el método mencionado anteriormente de la invención será un método apropiado para la afección que se ha de tratar y el agente bioactivo utilizado. Se formará, por tanto, un depósito parenteral mediante la administración parenteral (por ejemplo, subcutánea o intramuscular) al tiempo que se puede formar una composición de depósito bioadhesiva no parenteral en la superficie de la piel, las membranas mucosas y/o las uñas, en las superficies oftalmológicas, nasales, orales o internas o las cavidades tales como las cavidades oral, nasal, rectal, vaginal o bucal, la bolsa o las cavidades periodontales formadas tras de la extracción de una estructura implantada o natural o antes de la inserción de un implante (por ejemplo, una prótesis, endoprótesis vascular, implante cosmético, dental, 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 líquida de:

a. al menos un diacilglicerol y/o al menos un tocoferol;
b. al menos un componente de fosfolípido que comprende fosfolípidos que tienen

i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 50 % de fosfatidiletanolamina, y
ii. dos cadenas de acilo, que tienen cada una independientemente de 16 a 20 carbonos, en las 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 de fosfolípido b) comprende más del 50 % de fosfatidiletanolamina (PE);
c. al menos un disolvente biocompatible, orgánico, de baja viscosidad que contiene oxígeno; que tiene una relación de a) a b) de entre 80:20 y 20:80 en peso:

y al menos opcionalmente un agente bioactivo se disuelve o se dispersa en una mezcla de baja viscosidad; en la que la preformulación tiene una viscosidad de 0,1 a 5000 mPas a 20 °C; para un fluido acuoso *in vivo*.

La composición cristalina líquida formada en este método puede ser adhesiva como se describe en el presente documento. Un aspecto adicional de la invención, por 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 cualquiera de 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 aumentado. Además, la composición demuestra una

resistencia a la erosión mejorada que aumenta adicionalmente 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 mediante 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 de ese modo, los más preferidos para esta composición.

Se desvela un proceso para la formación de una preformulación adecuada para la administración de un agente bioactivo a un sujeto (preferentemente mamífero), comprendiendo dicho proceso la formación de una mezcla de baja viscosidad, cristalina líquida de

- a. al menos un diacilglicerol y/o al menos un tocoferol;
- b. al menos un componente de fosfolípido que comprende fosfolípidos que tienen

- i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 50 % de fosfatidiletanolamina, y
- ii. dos cadenas de acilo, que tienen cada una independientemente de 16 a 20 carbonos, en las 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 de fosfolípido b) comprende más del 50 % de fosfatidiletanolamina (PE);

c. al menos un disolvente biocompatible, orgánico, de baja viscosidad que contiene oxígeno; que tiene una relación de a) a b) de entre 80:20 y 20:80 en peso;

y al menos opcionalmente un agente bioactivo se disuelve o se dispersa en una 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 5000 mPas a 20 °C.

Los métodos para la formación de preformulaciones de la presente invención (con o sin agentes bioactivos) comprenderán preferentemente la mezcla de componentes a), b) y c), dado que estos compuestos se describen en el presente documento. Un método de mezcla de este tipo 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, durante 1 a 24 horas). Un método de este tipo se realizará preferentemente en condiciones tales que se genere una mezcla homogénea transparente de una fase única.

Se desvela el uso de una mezcla de baja viscosidad, cristalina no líquida de:

- a. al menos un diacilglicerol y/o al menos un tocoferol;
- b. al menos un componente de fosfolípido que comprende fosfolípidos que tienen

- i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 50 % de fosfatidiletanolamina, y
- ii. dos cadenas de acilo, que tienen cada una independientemente de 16 a 20 carbonos, en las 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 de fosfolípido b) comprende más del 50 % de fosfatidiletanolamina (PE);

c. al menos un disolvente biocompatible, orgánico, de baja viscosidad que contiene oxígeno; que tiene una relación de a) a b) de entre 80:20 y 20:80 en peso;

en la que al menos opcionalmente un agente bioactivo se disuelve o se dispersa en una mezcla de baja viscosidad; en la que la preformulación tiene una viscosidad de 0,1 a 5000 mPas a 20 °C; en la fabricación de una preformulación para su uso en la administración sostenida de dicho agente activo, en la que dicha preformulación es capaz de formar al menos una estructura de fase cristalina líquida no lamelar tras el contacto con un fluido acuoso.

Un uso de este tipo puede darse en la fabricación de un medicamento para utilizar en el tratamiento, prevención y/o alivio de cualquier afección indicada en el presente documento.

Se desvela un método de tratamiento o profilaxis de un sujeto animal humano o no humano (preferentemente 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 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 tanto, las preformulaciones pueden utilizarse en el tratamiento, prevención y/o 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 de "administración lista" final. Como resultado, estas pueden ser fácilmente suministradas para la administración ya sea por profesionales médicos o por pacientes o sus cuidadores, quienes no necesitan ser profesionales médicos completamente capacitados y pueden no tener la experiencia o habilidades para realizar preparaciones siguiendo las complejas instrucciones/esquemas de reconstitución.

Se desvela un dispositivo de administración desechable (que también incluye un componente de dispositivo) precargado con una o más dosis medidas de una preformulación de la presente invención. Un dispositivo de este tipo contendrá normalmente, en una realización, una única dosis lista para la administración y generalmente se envasará en forma estéril de modo que la composición se almacene dentro del dispositivo hasta la administración.

Una realización de este tipo 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 particularmente jeringuillas y cuerpos de jeringuillas, ya sea con agujas integrales o con acoplamientos convencionales (por ejemplo, Luer) adaptados para llevar una aguja adecuada desechable. En una realización alternativa, el dispositivo puede contener múltiples dosis o administraciones (por ejemplo, de 2 a 100 dosis o administraciones) de la preformulación. Una realización de este tipo es particularmente adecuada para los aspectos de la presente invención donde no está presente ningún agente activo y/o para los aspectos de la presente invención donde se generan formulaciones (por ejemplo, tópica) no parenterales (especialmente formulaciones bioadhesivas).

Se desvela un dispositivo de administración desechable precargado con al menos una dosis medida de una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

- a. al menos un diacilglicerol y/o al menos un tocoferol;
- b. al menos un componente de fosfolípido que comprende fosfolípidos que tienen
 - i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 50 % de fosfatidiletanolamina, y
 - ii. dos cadenas de acilo, que tienen cada una independientemente de 16 a 20 carbonos, en las 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 de fosfolípido b) comprende más del 50 % de fosfatidiletanolamina (PE);

- c. al menos un disolvente biocompatible, orgánico, de baja viscosidad que contiene oxígeno; que tiene una relación de a) a b) de entre 80:20 y 20:80 en peso:

en la que al menos opcionalmente un agente bioactivo se disuelve o se dispersa en una mezcla de baja viscosidad; en la que la preformulación tiene una viscosidad de 0,1 a 5000 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 lamelar tras el contacto con un fluido acuoso.

Los dispositivos precargados también pueden incluirse de forma adecuada en un kit de administración. En aun otro aspecto, se proporciona un kit para la administración de al menos un agente bioactivo, 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 sostendrá dentro del dispositivo o componente, que será adecuado para la administración intramuscular o preferentemente subcutánea. Los kits pueden incluir componentes de administración adicional tales como agujas, hisopos, etc., y contendrán opcionalmente y preferentemente instrucciones para la administración. Normalmente, dichas instrucciones se referirán a la administración mediante una vía como se describe en el presente documento y/o para el tratamiento de una enfermedad indicada anteriormente en el presente documento.

Adicionalmente se desvela un kit para la administración de al menos un agonista del receptor de somatostatina, conteniendo dicho kit una dosis medida de una formulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

- a. al menos un diacilglicerol y/o al menos un tocoferol;
- b. al menos un componente de fosfolípido que comprende fosfolípidos que tienen
 - i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 50 % de fosfatidiletanolamina, y
 - ii. dos cadenas de acilo, que tienen cada una independientemente de 16 a 20 carbonos, en las 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 de fosfolípido b) comprende más del 50 % de fosfatidiletanolamina (PE);

- c. al menos un disolvente biocompatible, orgánico, de baja viscosidad que contiene oxígeno; que tiene una relación de a) a b) de entre 80:20 y 20:80 en peso:

en la que al menos opcionalmente un agente bioactivo se disuelve o se dispersa en una mezcla de baja viscosidad; en la que la preformulación tiene una viscosidad de 0,1 a 5000 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 lamelar tras el contacto con un fluido acuoso.

5 En una realización aplicable a todos los aspectos de la invención, el agente activo, cuando está presente, excluye a los agonistas del receptor de somatostatina, en otras palabras, el agente activo no comprende ningún agonista del receptor somatostatina.

10 En una realización adicional, el agente activo, cuando está presente, puede incluir determinados agonistas del receptor de somatostatina específicos, a saber, pasireótido, octreótido y/o sales o mezclas de los mismos. En esta realización, el agente activo puede comprender agonistas del receptor de somatostatina con la excepción de pasireótido, octreótido y/o sales o mezclas de los mismos.

Descripción detallada

15 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "mezcla de baja viscosidad" se usa para indicar la mezcla que puede ser fácilmente administrada a un sujeto y en particular fácilmente administrada por medio de una jeringuilla convencional y la disposición de la aguja. Esto puede indicarse, por ejemplo, mediante la habilidad de dispensar desde una jeringuilla 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
20 atravesar una membrana de filtración estéril convencional, tal como un filtro de jeringuilla de 0,22 μm . En otras realizaciones preferidas, una definición funcional similar de una viscosidad adecuada se puede definir como la viscosidad de una preformulación que puede pulverizarse utilizando una bomba de compresión o un dispositivo de pulverización presurizado utilizando equipos de pulverización convencional. El intervalo viscosidades adecuadas 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 mucho más preferentemente de 50 a 500 mPas a 20 °C.

Se ha observado que mediante la adición pequeñas cantidades del disolvente de baja viscosidad, tal como se indica en el presente documento, se puede producir un cambio significativo en la viscosidad. Por ejemplo, la adición de solo el 5 % de 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 emplee un disolvente de baja viscosidad y polaridad adecuada. Dichos disolventes incluyen aquellos que se describen a continuación en el presente documento.

35 Los disolventes empleados en la preformulación de la invención deben ser biocompatibles. En particular, se prefiere si los disolventes utilizados no son halogenados, en particular, disolventes no clorados. Los disolventes preferentemente halogenados, especialmente los disolventes clorados se excluyen de la preformulación de la invención. Por tanto, en una realización, las preformulaciones de todos los aspectos de la invención no contienen ninguna cantidad significativa de disolvente halogenado. Por 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. Esto será preferentemente menor al 0,5 %, más preferentemente menor al 0,1 % y más preferentemente menor al 0,01 % en peso.

45 Cuando se especifiquen porcentajes o relaciones en el presente documento, éstos serán en peso a menos que se especifique lo contrario o el contexto lo determine de otra manera. 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 embargo, cuando no se especifique ningún otro criterio, los porcentajes de la formulación precursora total (preformulación) serán en peso.

50 Son ejemplos particularmente preferidos de mezclas de baja viscosidad soluciones moleculares y/o fases isotrópicas tales como fases L_2 y/o L_3 . Como se ha descrito anteriormente, L_3 es una fase no lamelar de hojas interconectadas que poseen alguna estructura de fase pero que carecen del orden de largo alcance de una fase cristalina líquida. Al contrario que las fases cristalinas que tienen generalmente alta viscosidad, las fases L_3 poseen una viscosidad más baja. Obviamente, también son adecuadas las mezclas de la fase L_3 y la solución molecular y/o las partículas de la fase L_3 suspendidas en una solución molecular a granel de uno o más componentes. La fase L_2 es conocida como fase o microemulsión "micelar invertida". Son mezclas de baja viscosidad mucho más preferidas las soluciones moleculares, las fases L_3 y las mezclas de las mismas. Las fases L_2 son menos preferidas excepto en el caso de las fases L_2 hinchadas como se describen a continuación.

60 La presente invención proporciona una preformulación que comprende los componentes a, b y c y opcionalmente, al menos un agente bioactivo como se indica en el presente documento. Una de las ventajas considerables de las preformulaciones de la invención es que los componentes a y b se pueden formular en un amplio intervalo de relaciones. En particular, es posible preparar y usar preformulaciones de la presente invención que tienen una relación mucho mayor del componente de fosfolípido b) respecto al diacilglicerol y/o el tocoferol sin ningún riesgo para la separación de fases y/o las viscosidades inaceptablemente altas en las preformulaciones. Las relaciones de peso de los componentes a:b pueden ser, por tanto, cualquiera entre 80:20 hasta 20:80. Las relaciones en peso preferidas serían, por ejemplo, de 70:30 a 30:70. Preferentemente, las relaciones están en el intervalo de 40:60 a

60:40. Más preferentemente, las relaciones están en el intervalo de 45:55 a 55:45, por ejemplo, de 48:52 a 52:48, especialmente aproximadamente 50:50.

5 En una realización preferida de la invención, existe una relación mayor del componente b que del componente a. Es decir, la relación de peso a:b está por debajo de 50:50, 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 anteriormente) de los componentes a, b y c y será fácilmente determinada por cualquier combinación particular de componentes mediante métodos convencionales. El propio comportamiento de fase puede analizarse mediante técnicas tales como la observación visual en combinación con la microscopía de luz polarizada, resonancia magnética nuclear, difracción de rayos X y la criomicroscopía electrónica de transmisión (crio-MET) para buscar soluciones, fases L₂ y L₃, o fases cristalinas líquidas. Se puede medir la viscosidad directamente mediante medios convencionales. Como se ha descrito anteriormente, una viscosidad práctica adecuada es la que puede inyectarse eficazmente y particularmente filtrarse de forma estéril. Esto será evaluado fácilmente tal como se indica en el presente documento. La cantidad máxima de componente c que se ha de incluir 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 anteriormente) y/o una solución con baja viscosidad suficiente. Dado que la administración de cantidades demasiado grandes de disolvente a un sujeto es generalmente no deseable, la cantidad de componente c se limitará normalmente 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 mucho 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 pasaje de disolvente desde la composición. Como resultado, se libera el disolvente durante un tiempo determinado (por ejemplo, minutos u horas) en vez de hacerse instantáneamente de manera que sea mejor tolerado por el cuerpo.

30 Como norma general, el peso del componente c será normalmente de aproximadamente el 2 al 40 % 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). Preferentemente, esta relación es (especialmente para depósitos inyectables) del 4 al 30 % por ejemplo, del 5 al 25 % en peso. Más preferentemente el componente c) se encuentra 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 2 al 30 % por ejemplo, del 2 al 20 %. Más preferentemente, el componente c) se encuentra en el intervalo del 2 al 10 % en peso.

40 En una realización aplicable a todos los aspectos de la invención, la preformulación comprende además, el componente d) al menos un disolvente polar que estará presente normalmente hasta el 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 1-20 % en peso, particularmente del 1,2-20 % en peso, especialmente del 2-18 % en peso. Más preferentemente, el componente d) se encuentra en el intervalo del 5-15 % en peso, especialmente del 6-12 % en peso.

45 Donde se encuentre presente, es preferible que dicho disolvente polar tenga una constante dieléctrica de al menos 28 medida a 25 °C, más preferentemente al menos 30 medida a 25 °C. Los disolventes polares preferidos incluyen agua, propilenglicol (PG) y N-metil-2-pirrolidona.

50 En una realización alternativa, las composiciones pueden excluir un disolvente polar (es decir, pueden excluir a todos los disolventes con una constante dieléctrica por encima de 30 a 20 °C) con la excepción opcional de nMP.

Componente a) - Diacilglicerol/Tocoferol

55 El componente "a", como se indica en el presente documento, es un componente lipídico neutro que comprende un grupo de "cabeza" polar y también grupos de "cola" no polar. Generalmente, las porciones de la cabeza y la cola de los lípidos estarán unidas por un resto de éster, pero esta unión 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 posee dos grupos de "cola" no pola.

60 Normalmente, los lípidos de monoacilo ("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 composiciones parenterales habrá menos del 10 % de lípidos de monoacilo como relación del componente a). Preferentemente, para composiciones no parenterales (por ejemplo, por vía oral) habrá menos del 20 % de lípidos de monoacilo como relación del componente a). Los ejemplos de lípidos de monoacilo incluyen monooleato de glicerilo (GMO).

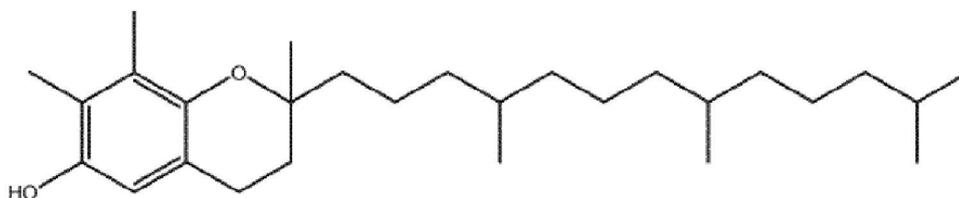
65 Los dos grupos no polares pueden tener el mismo o distinto número de átomos de carbono y pueden estar, cada uno, independientemente saturados o no saturados. Los ejemplos de grupos no polares incluyen grupos de alquilo y

alqueno C₁₆-C₂₀ que están presentes normalmente como ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga. Estos se describen con frecuencia en referencia a la cantidad de átomos de carbono y la cantidad de insaturaciones en la cadena de carbono. Por 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), palmitoleoilo (C16:1), estearoilo (C18:0), oleoilo (C18:1), elaidoilo (C18:1), linoleoilo (C18:2), linoleñoilo (C18:3) y araquidonoilo (C20:4). Por tanto, las cadenas no polares típicas se basan en ácidos grasos de lípidos de ésteres naturales, que incluyen, ácidos palmíticos, fitánicos, palmitólicos, esteáricos, oleicos, eláidicos, linoleicos, linolénicos o araquidónicos o los alcoholes correspondientes. Las cadenas no polares preferibles son grupos C₁₆-C₂₀ (por ejemplo, de C₁₆ a C₁₈), especialmente grupos C₁₈. Se prefiere en mayor medida 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 tanto, los diacilgliceroles dioleilos, dilinoleilos y/o oleilos/linoleilos y mezclas de los mismos son sumamente adecuados.

El diacilglicerol, cuando se utiliza como todo o parte del componente "a", puede ser sintético o puede derivar de fuentes naturales purificadas o modificadas químicamente tales como aceites vegetales. Pueden utilizarse mezclas de cualquier cantidad de diacilgliceroles como componente a. Más preferentemente, este componente incluirá al menos una porción de dioleato de glicerilo (GDO). Un ejemplo muy preferido es DAG que comprende al menos el 50 % de GDO, preferentemente al menos el 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 oleilinoilglicerol.

Una clase de compuestos alternativa o adicional muy preferida para su uso como todo o parte del componente a) son los tocoferoles. Como se usa en el presente documento, el término "tocoferol" se utiliza para indicar el tocoferol lipídico no iónico, conocido con frecuencia como vitamina E, y/o cualquier sal y/o análogos adecuados del mismo.

Los análogos adecuados serán aquellos que proporcionan el comportamiento de fase, carecen de toxicidad y la fase cambia tras la exposición 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 a continuación. Evidentemente, en particular cuando se purifica a partir de una fuente natural, puede haber una pequeña proporción de "contaminante" sin tocoferol, pero esto no será suficiente para modificar el comportamiento de fase ventajoso o la falta de toxicidad. Normalmente, un tocoferol contendrá no más del 10 % de compuestos análogos sin tocoferol, preferentemente no más del 5 % y más preferentemente no más del 2 % en peso.



Tocoferol (Vitamina E)

En una realización ventajosa y adicional de la invención, el componente a) comprende al menos el 50 %, preferentemente al menos el 70 % y más preferentemente consiste esencialmente en tocoferoles, en particular en tocoferol, tal como se ha mostrado 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 alqueno C16-C18, por ejemplo, grupos oleilo, dioleilo y/o linoleilo. Dichas mezclas incluyen: de 2:98 a 98:2 en peso de tocoferol:GDO, por ejemplo, de 10:90 a 90:10 de tocoferol:GDO y especialmente de 20:80 a 80:20 de estos compuestos. Mezclas similares de tocoferol con otros DAG también son adecuadas.

El componente a) puede estar presente en el intervalo del 20 al 80 % 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 25 al 65 % en peso, por ejemplo del 30 al 55 % en peso. Más preferentemente, el componente a) estará presente en el intervalo del 35 al 45 % en peso.

Componente b) - Componente fosfolipídico

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

- i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 50 % de fosfatidiletanolamina y

ii. dos cadenas de acilo teniendo cada una independientemente de 16 a 20 carbonos, en las que al menos una cadena de acilo posee al menos una insaturación en la cadena de carbono y no hay más de cuatro insaturaciones a lo largo de las dos cadenas de carbono.

5 Como 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 porciones no polares pueden, por tanto, derivar adecuadamente de ácidos grasos o los alcoholes correspondientes considerados anteriormente para el componente a). El componente fosfolípido b) comprende fosfolípidos que contienen dos grupos acilo que pueden ser iguales o diferentes.

10 Los grupos de "cabeza" polar de fosfolípidos preferidos incluyen fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), esfingomielina (SM), fosfatidilinositol (PI) y comprenden al menos el 50 % de PE. El grupo polar más preferido es, por tanto, fosfatidiletanolamina (PE). El componente fosfolípido b) comprende al menos un fosfolípido que tiene 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 posee grupos de cabeza polar que consisten esencialmente en el 100 % de fosfatidiletanolamina (por ejemplo, más del 90 % de PE o más del 95 % de PE).

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

25 i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 90 % de fosfatidilcolina, y
ii. dos cadenas acilo teniendo cada una independientemente de 16 a 20 carbonos, en las que al menos una cadena de acilo tiene al menos una insaturación en la cadena de carbono, y no hay más de cuatro insaturaciones a lo largo de las dos cadenas de carbono;

30 Preferentemente el componente fosfolípido b) comprenderá fosfolípidos seleccionados entre fosfatidiletanolaminas y mezclas de fosfatidiletanolaminas con al menos un fosfolípido seleccionado entre fosfatidilcolinas, fosfatidilinositales y esfingomielinas. El componente fosfolípido b) comprende más del 50 % de PE, preferentemente al menos el 70 % de PE y más preferentemente al menos el 80 % de PE. El componente b) puede consistir esencialmente en el 100 % de PE (por ejemplo, >95 % de PE). Un componente fosfolípido b) típico puede comprender PE y PC en una relación en el intervalo de 51:49 a 90:10, por ejemplo, de 70:30 a 80:20.

35 Preferentemente, el componente b) comprende un máximo del 25 % de fosfatidilcolina (PC), por ejemplo, el 20 % de PC o en el intervalo del 0 al 10 % de PC. Preferentemente, el componente b) comprende un máximo del 25 % de fosfatidilinositol (PI), por ejemplo, del 0 al 10 % de PI. Preferentemente, el componente b) comprende un máximo del 25 % de esfingomielina, por ejemplo, del 0 al 10 % de esfingomielina. Mucho más preferentemente, el componente b) comprende un máximo del 25 % de contribuciones combinadas de PC, PI y/o esfingomielina, por ejemplo, del 0 al 10 %.

40 Mucho más preferentemente, el componente fosfolípido b) comprende dioleoilfosfatidiletanolamina (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 uno de dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), PC de soja (SPC) y/o PC de huevo (EPC).

45 La porción fosfolípida 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 que incluyen la soja. Se prefieren en particular fosfolípidos de soja y huevo, especialmente PE de soja y/o PE de huevo. Dichas fuentes pueden proporcionar uno o más constituyentes del componente b, que puede comprender una mezcla de fosfolípidos. Preferentemente, el componente b) comprende PE de soja y/o PE de huevo.

50 El componente fosfolípido b) (como un todo) forma preferentemente una fase cristalina líquida hexagonal inversa a 37 °C en presencia de una fase acuosa en exceso, por ejemplo, exceso de agua.

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

60 Puesto que las preformulaciones de la invención se han de administrar a un sujeto para la liberación controlada de un agente activo, se prefiere que los componentes a y b sean biocompatibles. A este respecto, se prefiere el uso, por ejemplo, de diacilglicerol y fosfolípidos en lugar de compuestos de monoacilo (liso). Una excepción a esto es el tocoferol, como se ha descrito anteriormente. A pesar de tener solamente una cadena de alquilo, este no es un lípido "liso" en el sentido convencional. La naturaleza del tocoferol así como una vitamina esencial bien tolerada lo hace sumamente biocompatible.

65 Se prefiere adicionalmente que los lípidos y fosfolípidos de los componentes a y b se produzcan naturalmente (ya sea que deriven de una fuente natural o que tengan origen sintético). Los lípidos de origen natural tienden a ser tolerables tanto sistémicamente como localmente con menos cantidades de inflamación y reacción por parte del

cuerpo del sujeto. Esto no solo es más cómodo para el sujeto, sino que puede aumentar el tiempo de residencia de la composición de depósito resultante, especialmente para depósitos parentales, puesto que se recluta menor actividad del sistema inmunitario al sitio de administración. En determinados casos, sin embargo, puede ser deseable incluir una porción de un lípido de origen no natural en los componentes a y/o b. Este puede ser, por ejemplo, un "lípido de éter" en el que los grupos de cola y cabeza están unidos por un enlace éter en lugar de un éster. Dichos lípidos de origen no natural pueden utilizarse, por ejemplo, para alterar la tasa de degradación de la composición de depósito resultante al tener una solubilidad o vulnerabilidad mayor o menor para descomponer mecanismos presentes en el sitio de la liberación de agentes activos. Aunque todas las relaciones 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 de forma natural. Esto será preferentemente al menos el 75 % y puede ser de hasta sustancialmente el 100 %. Se prefieren en particular derivados de la soja y/o el huevo.

Dos combinaciones particularmente preferidas de los componentes a y b son GDO con DOPE y tocoferol con DOPE, especialmente en la región del 20-80 % en peso de GDO/tocoferol, el 20-80 % en peso de DOPE y el 2-40 % en peso de disolvente (especialmente etanol y nmP o mezclas de los mismos). Se prefiere más la combinación del 35-65 % en peso del componente a), el 35-65 % en peso del componente b) y el 2-30 % en peso del componente c), del peso total de los componentes a), b) y c) (y d) cuando están presentes). En una realización, el componente de disolvente c) no comprende PG u otros disolventes polares presentes en el compuesto opcional d). Esto se aplica en particular cuando el componente de disolvente polar opcional 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 un anfífilo cargado, en particular un anfífilo aniónico tal como un ácido graso. Los ácidos grasos preferidos para este fin incluyen los ácidos caproico, caprílico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, fitánico, palmitólico, esteárico, oleico, eláidico, linoleico, linoléico, araquidónico, behénico o lignocérico, o los alcoholes correspondientes. Son ácidos grasos preferibles los ácidos palmítico, esteárico, oleico y linoleico, en particular el ácido oleico.

El componente b) puede estar presente en el intervalo del 20 al 80 % en peso del peso total de los componentes a), b) y c). Preferentemente, el componente b) puede estar presente en el intervalo del 25 al 65 % en peso, por ejemplo, del 30 al 55 % 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 estar presentes independientemente en el intervalo del 20 al 80 % 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 25 al 65 % en peso, por ejemplo, del 30 al 55 % en peso. Más preferentemente, los componentes a) y b) estarán presentes independientemente en el intervalo del 35 al 45 % en peso.

Preferentemente, la totalidad de los componentes a) y b) será de al menos el 30 % en peso de los componentes a), b) y c), más preferentemente 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 lipídicos, es decir, el componente a) y el componente b) será preferentemente de al menos el 30 % en peso de la preformulación completa, más preferentemente 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 cuando 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 de la preformulación consistirá esencialmente en estos componentes. Por "consiste esencialmente en", como se usa en el presente documento, indica una cantidad de al menos el 90 % o preferentemente al menos el 95 % en peso.

En una realización preferida, la preformulación puede tener al menos el 15 % del componente a) y/o al menos el 15 % del componente b) en peso de los componentes a) + b) + c), o el peso total de los componentes a), b), c) y d) cuando el componente d) esté presente.

Componente c) - Disolvente

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

En una versión preferida, el disolvente es de manera 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. Como se describe en el presente documento, la adición del 10 % de disolvente puede proporcionar una reducción de dos, tres o incluso cuatro órdenes de magnitud en la viscosidad por encima de la composición sin disolvente, incluso si la composición es una solución o una fase L₂ que no contiene disolvente, o un disolvente no adecuado tal como agua (sujeto al caso especial que se considera a continuación) o glicerol.

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

Puesto que las formulaciones 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 puesto que el componente c puede ser cualquier mezcla de disolventes, puede estar presente evidentemente una cantidad determinada de un disolvente que no sería aceptable en grandes cantidades. En general, sin embargo, el disolvente o mezcla que forma el componente c no debe provocar reacciones inaceptables del sujeto en el momento de la administración. Generalmente, dichos disolventes serán hidrocarburos o preferentemente oxígeno que contiene hidrocarburos, tanto opcionalmente como con otros sustituyentes, tales como grupos que contienen nitrógeno. Es preferible que poco o nada del componente c contenga hidrocarburos sustituidos con halógeno puesto que estos tienden a tener una biocompatibilidad más baja. Cuando se necesite una parte del disolvente halogenado tal como diclorometano o cloroformo, generalmente esta relación se reducirá al mínimo. Ya sea que la composición de depósito se forme de forma no parenteral, se puede utilizar una gama más amplia de disolventes que cuando el depósito sea parenteral.

El componente c 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 función principal de un disolvente adecuado es reducir esta viscosidad. Esta reducción será una combinación del efecto de la viscosidad más baja del disolvente y el efecto de las interacciones moleculares entre el disolvente y la composición lipídica. Una observación de los presentes inventores es que los disolventes que contienen oxígeno de baja viscosidad descritos en el presente documento, tienen interacciones moleculares altamente ventajosas e inesperadas con las partes lipídicas de la composición, proporcionando de este modo una reducción no lineal de la viscosidad con la adición de un pequeño volumen de disolvente.

La viscosidad del componente disolvente c 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, mucho más preferentemente, no más de 7 mPas a 20 °C.

Generalmente, el componente disolvente c estará al menos parcialmente perdido en la formación *in vivo* de la composición del depósito o diluido por absorción de agua a partir del aire y/o tejido circundante. Es preferible, por 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 evite la absorción de agua. También con respecto a esto, se prefieren los disolventes que contienen oxígeno con una cantidad relativamente pequeña de átomos de carbono (por ejemplo, hasta 10 carbonos, preferentemente hasta 8 carbonos). Obviamente, cuando más oxígeno se encuentre presente, el disolvente tenderá a permanecer soluble al agua con una gran cantidad de átomos de carbono. El carbono a la relación de heteroátomos (por ejemplo, N, O, oxígeno preferentemente) será, por tanto, aproximadamente de 1:1 a 6:1, preferentemente de 2:1 a 4:1. Cuando se utiliza un disolvente con una relación fuera de estos intervalos preferidos, entonces este será preferentemente de no más del 75 %, preferentemente de no más del 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 entre alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, amidas, sulfóxidos y mezclas de los mismos. Más preferentemente, el componente c) se selecciona en alcoholes monoles, dioles, trioles, éteres, cetonas y amidas. Los disolventes más preferidos para el componente c) se seleccionan entre el grupo que consiste en PEG de peso molecular bajo (200-500 Dalton, etanol, nmP o mezclas de los mismos. Especialmente, se prefiere etanol y nmP o mezclas de los mismos.

Como se ha mencionado anteriormente, como norma general, el peso del componente c rondará normalmente del 2 al 40 % 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, esta relación es (especialmente para depósitos inyectables) del 4 al 30 % por ejemplo, del 5 al 25 % en peso. Más preferentemente el componente c) se encuentra 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 la incomodidad al inyectar. 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 el cumplimiento por parte del paciente.

Las preformulaciones de la presente invención, por 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 del 1 % en peso de la preformulación, por ejemplo del 2-30 % en peso, particularmente, del 2-25 % en peso, especialmente, del 5-20 % en peso. Más preferentemente el componente d) está presente en el intervalo del 5-15 %, especialmente del 6-12 % en peso del total de la composición. El componente d) es preferentemente agua, propilenglicol o mezclas de los mismos. 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 restante es propilenglicol. Se prefiere al menos el 5 % de agua y que el balance 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 d) opcional normalmente tienen una constante dieléctrica de al menos 28 cuando se mide a 25 °C, por ejemplo al menos 30 cuando se mide a 25 °C. Los disolventes polares sumamente adecuados incluyen agua, PG y nmP, así como también mezclas binarias y ternarias de los mismos.

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

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

La relación 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 ligera sensación que puede provocarse en el sitio de inyección debida al contenido de alcohol. Por tanto, en una realización, la relación en peso de los componentes c): d) puede estar en el intervalo de 30:70 a 70:30, más preferentemente de 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 relaciones c): d) en intervalos de 30:70 a 50:50, por tanto, son apropiadas en dicha realización. Son altamente apropiadas 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 los mismos, y el componente d) es agua, PG o mezclas de los mismos, en los intervalos del 35-65 % en peso del componente a), del 35-65 % en peso del componente b), del 2-20 % en peso del componente c) y del 5-15 % en peso del componente d).

Una combinación altamente preferida para la preformulación es GDO, DOPE, etanol y agua/propilenglicol o mezclas de los mismos. 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) pueden comprender hasta un 80 a un 95 % en peso de la composición total y el componente d) comprende hasta un 10 a un 20 % en peso de la composición total.

Agente bioactivo

Las preformulaciones de la presente invención contienen preferentemente uno o más agentes bioactivos (descritos equivalentemente en el presente documento como "agentes activos"). Los agentes activos pueden ser cualquier compuesto que tenga un efecto biológico o psicológico deseado, tales como un agente peptídico, proteína, fármaco, antígeno, nutriente, cosmético, fragancia, aromatizante, diagnóstico, farmacéutico, vitamina o dietético que será formulado en un nivel suficiente para proporcionar una concentración in vivo en un nivel funcional (que incluye 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 más preferidos son agentes farmacéuticos que incluyen fármacos, vacunas y agentes de diagnóstico.

Los agentes farmacológicos que pueden administrarse mediante la presente invención incluyen fármacos que actúan en células y receptores, nervios periféricos, receptores adrenérgicos, receptores colinérgicos, músculos esqueléticos, sistema cardiovascular, músculos lisos, circulación sanguínea, sistema hormonal y endócrino, sistema circulatorio, sitios sinápticos, sitios de unión de neuroefectores, sistema inmunológico, sistema reproductor, sistema óseo, sistema de autacoides, sistema excretor y alimentario, sistema histamínico y el sistema nervioso central.

Los ejemplos de fármacos que pueden administrarse mediante la composición de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes antibacterianos, agentes inmunomoduladores que incluyen inmunoestimulantes e inmunosupresores, fármacos contra el cáncer y/o antiviricos tales como los análogos de nucleósidos, paclitaxel y derivados de éstos, tales como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y corticoesteroides, fármacos cardiovasculares que incluyen agentes que disminuyen el colesterol y la presión sanguínea, analgésicos, antieméticos que incluyen histamina H1, NK1 y antagonistas del receptor 5-HT₃, corticosteroides y cannabinoides, antipsicóticos y antidepresivos que incluyen inhibidores de recaptación de serotonina, prostaglandinas y derivados, vacunas y moduladores óseos. Los agentes de diagnóstico incluyen compuestos marcados con radionúclidos y agentes de contraste que incluyen agentes que potencian el contraste de IRM (Imagen por resonancia magnética), de ultrasonido y rayos X. Los nutrientes incluyen vitaminas, coenzimas, complementos alimentarios, etc.

Los agentes activos particularmente adecuados incluyen los que normalmente tendrían un tiempo de residencia breve en el cuerpo debido a la rápida descomposición o excreción y aquellos con baja biodisponibilidad oral. Estos incluyen agentes activos basados en ácido nucleicos, proteínas y péptidos, hormonas y otros agentes de origen natural en sus formas originales o modificadas. Al administrar dichos agentes en forma de una composición de depósito formada a partir de la preformulación de la presente invención, los agentes se administran a un nivel sostenido durante un período de tiempo que puede prolongarse a días, semanas o incluso varios meses, a pesar de tener rápida velocidad de eliminación. Esto ofrece ventajas evidentes en términos de estabilidad y cumplimiento por parte del paciente con relación a las múltiples dosificaciones cada día durante el mismo período. En una realización preferida, el agente activo tiene una semivida biológica (una vez dentro del torrente sanguíneo) inferior a 1 día, preferentemente inferior a 12 horas y más preferentemente inferior a 6 horas. En algunos casos puede ser incluso de 1-3 horas o menor. También son agentes adecuados los que tienen baja biodisponibilidad oral con relación a la que se logra mediante inyección, ya que, además, o en forma alternativa, el agente activo tiene una biodisponibilidad inferior al 20 % o preferentemente inferior al 2 %, especialmente inferior al 0,2 % y más preferentemente inferior al 0,1 % en las formulaciones orales.

Los agentes activos basados en proteínas y péptidos incluyen fármacos para consumo humano o animal seleccionados entre el grupo que consiste en la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y fragmentos de esta, angiotensina y péptidos relacionados, anticuerpos y fragmentos de estos, antígenos y fragmentos de estos, péptidos natriuréticos auriculares, péptidos bioadhesivos, bradacinas y sus péptidos relacionados, péptidos de calcitonina que incluyen calcitonina y amilina y sus péptidos relacionados, péptidos intestinales vasoactivos (VIP) que incluyen la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH), glucagón y secretina, péptidos opioides que incluyen péptidos proopiomelanocortina (POMC), pentapéptidos encefalinas, péptidos prodinorfina y péptidos relacionados, péptidos relacionados a polipéptidos pancreáticos similar al neuropéptido (NPY), péptido YY (PYY), polipéptido pancreático (PPY), fragmentos de proteínas del receptor de superficie celular, péptidos quimotácticos, ciclosporinas, citoquinas, dinorfinas y sus péptidos relacionados, endorfinas y fragmentos de P-lidotropina, encefalina y sus proteínas relacionadas, inhibidores enzimáticos, péptidos inmunoestimulantes y poliaminoácidos, fragmentos de fibronectina, y sus péptidos relacionados, péptidos gastrointestinales, péptidos liberadores de gonadotropina (GnRH), agonistas y antagonistas, péptidos 1 y 2 similares al glucagón, péptidos liberadores de la hormona del crecimiento (LHRH) y sus péptidos relacionados (que son equivalentes a los agonistas de GnRH como se describe a continuación), agonistas y antagonistas del receptor de melanocortina, hormonas estimulantes de melanocitos y sus péptidos relacionados, péptidos relacionados con señales de localización nuclear, neurotensinas y sus péptidos relacionados, péptidos neurotransmisores, péptidos opioides, oxitocinas, vasopresinas y sus péptidos relacionados, hormona paratiroide y sus fragmentos, proteína-quinasas y sus péptidos relacionados, somatostatinas y sus péptidos relacionados, sustancia P y sus péptidos relacionados, factores de crecimiento transformante (TGF) y sus péptidos relacionados, fragmentos de factor de necrosis tumoral, toxinas y toxoides y péptidos funcionales tales como péptidos contra el cáncer que incluyen angiostatinas, péptidos antihipertensivos, péptidos anticoagulantes, y péptidos antimicrobianos, seleccionados entre el grupo que consiste en proteínas tales como inmunoglobulinas,

angiotensinas, proteínas morfogénicas óseas, quimiocinas, factores estimulantes de colonias (CSF), citocinas, factores del crecimiento, interferones (Tipo I y II, interleucinas, leptinas, factores inhibidores de leucemia, factores de células madre, factores de crecimiento transformante y factores de necrosis tumoral. Una clase interesante de agentes bioactivos adecuados para la invención son las hormonas de péptidos que incluyen los de: la familia de hormonas de glicoproteínas (las gonadotropinas (LH, FSH, hCG, por sus siglas en inglés), la hormona estimulante de la tiroides (TSH); familia de la proopiomelanocortina (POMC, por sus siglas en inglés), la hormona adrenocorticotrópica (ACTH, por sus siglas en inglés)); las hormonas pituitarias posteriores que incluyen vasopresina y oxitocina, la familia de hormonas del crecimiento (GH, por sus siglas en inglés)), somatomamotropina coriónica humana (hCS, por sus siglas en inglés), prolactina (PRL), la familia de polipéptidos pancreáticos que incluye PP, PYY y NPY; hormona concentradora de melanina (MCH, por sus siglas en inglés); las orexinas; hormonas gastrointestinales y péptidos que incluyen GLP-1 y GIP; grelina y obestatina; hormonas y citocinas del tejido adiposo que incluyen leptina, adiponectina y resistina; hormonas natriuréticas; hormona paratiroide (PTH, por sus siglas en inglés); la familia de la calcitonina con calcitonina y amilina; las hormonas pancreáticas, que incluyen insulina, glucagón y somatostatina. Todos los péptidos sintéticos diseñados para tener espectros de afinidad al receptor similares a los péptidos mencionados anteriormente 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 tanto, las composiciones son sumamente adecuadas para situaciones donde el cumplimiento del paciente es difícil o no es confiable, o donde es muy importante tener una dosificación nivelada, tal como en el caso de los activos que alteran el estado de ánimo, 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 posológica confiable, así como compuestos activos "de estilo de vida" donde la inconveniencia de repetir las dosis puede superar el beneficio del compuesto activo. Las clases particulares para las cuales este aspecto ofrece una ventaja particular incluyen anticonceptivos, hormonas que incluyen hormonas anticonceptivas y particularmente hormonas utilizadas en niños tales como la hormona del crecimiento, agentes no adictivos y fármacos usados en el tratamiento de poblaciones que no cumplen eficientemente tales como los pacientes que padecen esquizofrenia, Alzheimer o la enfermedad Parkinson, antidepresivos y anticonvulsivos.

Los péptidos catiónicos son particularmente adecuados para su uso cuando una parte de la preformulación comprende un anfífilo aniónico tal como un ácido graso o lípido aniónico, que incluye ácido fosfatídico, fosfatidilglicerol, fosfatidilserina. En esta realización, los péptidos preferidos incluyen octreótido, lanreótido, calcitonina, oxitocina, interferón beta e interferón gamma, interleucinas 4, 5, 7 y 8 y otros péptidos que tienen un punto isoeléctrico superior a pH 7, especialmente superior a pH 8.

En un aspecto preferido de la presente invención, la composición de la invención es de manera que se forma una fase cúbica micelar inversa (I_2) o una fase mixta que incluye la fase I_2 tras la exposición a fluidos acuosos y se incluye un agente activo polar en la composición. Los agentes activos polares particularmente adecuados incluyen péptidos y proteínas activas, oligonucleótidos y pequeños compuestos activos soluble en agua que incluyen aquellos enumerados anteriormente. De particular interés en este aspecto son los péptidos octreótidos y otros péptidos relacionados con la somatostatina, interferones alfa y beta, péptido 1 similar al glucagón y agonistas del receptor de péptidos 2 similar al glucagón, leuprorelina y otros agonistas GnRH, abarelix y otros antagonistas GnRH, zolendronato e ibandronato y otros bifosfonatos.

Puesto que todos los agonistas del receptor μ -opioides elegidos para el tratamiento de dolores crónicos moderados a graves (morfina, hidromorfona, fentanilo, metadona, oxicodona y buprenorfina) tienen el mismo mecanismo de acción, sus características fisicoquímicas y farmacocinéticas son más fundamentales para determinar la vía de administración y la formulación de productos adecuados que se ha de utilizar. Por ejemplo, la semivida de eliminación corta de opioides tales como morfina, hidromorfona y oxicodona requiere que estos agentes se administren con frecuencia para lograr analgesia en todo momento, lo que los hace excelentes candidatos para las formulaciones de liberación prolongada. El fentanilo y la buprenorfina atraviesan un metabolismo significativo de primer paso y carecen de biodisponibilidad suficiente después de la administración oral. Junto con su alta robustez, el fentanilo y la buprenorfina son candidatos excelentes para la formulación de depósito de inyección prolongada de la invención. El sufentanilo, remifentanilo, oximorfona, dimorfona, dihidroetorfina, diacetilmorfina son otros potentes agonistas del receptor opioide adecuados para la invención.

La buprenorfina se utiliza también para el tratamiento de mantenimiento de la adicción a opiáceos, así como también para la adicción a la cocaína, la anfetamina y la metanfetamina en las que las formulaciones de buprenorfina sublingual simultánea sufren de baja biodisponibilidad, alta variabilidad y duración de efecto limitado que dan lugar a problemas con la respuesta a la dosificación impredecible y síntomas de abstinencia, particularmente en las mañanas. Estos problemas, abordados eficazmente mediante el uso de la formulación de depósito de inyección de la invención, son problemas de mal uso y dirección equivocada en el que la necesidad de grandes dosis sublinguales es explotada mediante inyecciones en la que el efecto es considerablemente más alto para la misma dosis, facilitando así el mal uso del fármaco. De manera similar, los antagonistas opioides se pueden utilizar para tratar la adicción utilizando un sistema de depósito de inyección conveniente tal como se proporciona en la invención. Son antagonistas de opiáceos adecuados para utilizar con la invención son naloxona, nalmefene y naltrexona.

Los antipsicóticos incluyen risperidona, iloperidona, paliperidona, olanzapina, ziprasidona y aripiprazol son sumamente adecuados para la invención en vista del potencial para el mejor cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes así como para proporcionar niveles de plasma estables en el tiempo. De manera similar, la invención es útil en el tratamiento de demencia, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson que afectan la cognición de forma adversa. Los ingredientes activos adecuados incluyen donepezilo, rivastigmina, galantamina, emantina y pramipexol.

Una ventaja particular de la presente invención cuando se utiliza en combinación con agentes activos peptídicos/proteicos es que se suprime esa agregación del agente activo. En una realización preferida, por tanto, la presente invención proporciona un precursor de depósito y, particularmente, una composición de depósito como se describe en el presente documento que comprende al menos un agente activo peptídico o proteico 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, pocos efectos secundarios y perfil de absorción predecible. Adicionalmente, cada vez se espera más que estos compuestos terapéuticos peptídicos/proteicos tengan bajos niveles de agregación proteica para asegurar la aprobación regulatoria.

Los agonistas de hormona liberadora de gonadotropina (agonistas GnRH) son péptidos sintéticos que siguen el modelo de la neurohormona hipotalámica GnRH que interactúa con el receptor de la hormona liberadora de gonadotropina para obtener su respuesta biológica, la liberación de la hormona folículoestimulante de hormonas pituitarias (FSH) y la hormona luteinizante (LH). Los agonistas GnRH son útiles en el tratamiento de cánceres que son sensibles a las hormonas y en el estado hipogonadal disminuye las posibilidades de recurrencia. Por tanto, son comúnmente empleados en el tratamiento médico del cáncer de próstata y se han utilizado en pacientes con cáncer de mama. Otras áreas de indicación incluyen el tratamiento para retrasar la pubertad en individuos con pubertad precoz, el tratamiento de trastornos femeninos que dependen de producciones de estrógenos. Además, las mujeres con menorragia, endometriosis, adenomiosis o miomas uterinos pueden recibir agonistas GnRH para suprimir la actividad de los ovarios e inducir un estado hipoestrogénico.

Los agonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH-RA) tales como leuprolida (o leuprorelina), goserelina, histrelina, triptorelina, buserelina, deslorelina, nafarelina y péptidos relacionados se utilizan o indican en el tratamiento de una diversidad de afecciones que normalmente se administran durante un período prolongado. Los GnRH-RA forman un grupo preferido de agentes activos para su uso en la presente invención.

El propio GnRH es un decapeptido modificado postraduccionalmente de estructura pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr- Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂ (GnRH-I). Dos variantes naturales son también conocidas, GnRH-II que tiene las sustituciones 5-His, 7-Trp, 8-Tyr y GnRH III que tiene 7-Trp, 8-Leu. Se conocen varios análogos de péptidos con propiedades agonistas, la mayoría de los cuales reemplaza 10-Gly-NH₂ con N-Et-NH₂. La fertirelina tiene solamente la sustitución 10-Gly para N-Et-NH₂ con análogos que tienen sustituciones adicionales para GnRH-I incluye leuprorelina (leuprolida), (6-D-Leu), buserelina (G-Ser(Bu¹)), histrelina (6-d-His(Imbz¹)), deslorelina (6-d-Trp). Otro agonista común nonapeptídico es goserelina que se sustituye con 6-Ser(Bu¹) y reemplaza 10-Gly-NH₂ con AzaGly-NH₂ narafelina (6-d-Nal) y triptorelina (6- d-Trp), ambas retienen el grupo 10-Gly-NH₂. Las estructuras de los dos agonistas GnRH más comunes (leuprolida y goserelina) se muestran a continuación como sales de acetato.

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

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

También se muestra un pequeño número de antagonistas GnRH, otra vez basados en la estructura GnRH-I. Estos incluyen abarelix (D-Ala-D-Phe-D-Ala-Ser-Tyr-D-Asp-Leu-Lys(¹Pr)-Pro-D-Ala), antarelix (D-Nal-D-Phe-D-Pal-Ser-Phe-D-Hcit-Leu-Lys (¹Pr)-Pro-D-Ala); cetorelix (D-Nal-D-Phe-D-Pal-Ser-Tyr-D- Cit-Leu-Arg-Pro-D-Ala), ganirelix (D-Nal-D-Phe-D-Pal-Ser-Tyr- D-hArg-Leu-HArg-Pro-D-Ala), itrelix (D-Nal-D-Phe-D-Pal-Ser- NicLys-D- NicLys -Leu-Lys(¹Pr) -Pro-D-Ala) y Nal-Glu (D-Nal-D-Phe-D-Pal-Ser-D-Glu-D- Glu-Leu-Arg-Pro-D-Ala).

La administración de dosis únicas de un agonista GnRH, tal como leuprolida estimula la liberación pituitaria de gonadotropinas (es decir, LH y FSH), que da lugar aumentos en las concentraciones de LH y FSH en suero, y estimulación la esteroidogénesis ovárica y testicular. Se observan aumentos transitorios de testosterona y dihidrotestosterona en suero (DHT) en hombres y concentraciones de estradiol y estrógeno en suero en mujeres premenopáusicas durante el tratamiento inicial con dosis diarias únicas del fármaco.

Aunque el efecto de un agonista GnRH potente durante un período corto y/o una terapia intermitente es la estimulación de la esteroidogénesis, el efecto principal del fármaco en animales y en seres humanos durante la administración en un período prolongado es la inhibición de la secreción y supresión de gonadotropina de la esteroidogénesis ovárica y testicular. El o los mecanismos exactos de acción no se han dilucidado completamente, pero la terapia continúa con un agonista de GnRH que produce aparentemente una disminución en la cantidad de receptores LH testiculares y/o de GnRH pituitario, que da como resultado la desensibilización testicular y/o pituitaria,

respectivamente. El fármaco no parece afectar la afinidad receptora de las gonadotropinas. El mecanismo de acción de la leuprolida también puede involucrar la inhibición y/o inducción de enzimas que controlan la esteroidogénesis.

5 Otros mecanismos de acción pueden incluir la secreción de una molécula de LH con actividad biológica alterada o deficiencia de patrones pulsátiles normales de LH y la secreción de FSH.

10 Varias indicaciones médicas graves se relacionan o se ven afectadas por la concentración de hormonas esteroides gonadales. Estas incluyen determinadas enfermedades neoplásicas que incluyen, cánceres, especialmente de mama y próstata e hipertrofia prostática benigna; pubertad prematura o retrasada en adolescentes; hirsutismo; enfermedad de Alzheimer; y determinadas afecciones relacionadas con el sistema reproductor, tales como hipogonadismo, anovulación, amenorrea, oligospermia, endometriosis, leiomiomata (miomas uterinos), síndrome premenstrual y enfermedad de ovarios poliquísticos. También es importante el control de este sistema en métodos de fertilización in vitro.

15 Pese a que es de esperarse que el tratamiento con un agonista de GnRH exacerbe las afecciones afectadas mediante una concentración de hormona esteroide gonadal, el efecto de regulación por disminución tratado anteriormente da como resultado la disminución de estas hormonas a nivel de castración si se continúa con el tratamiento durante aproximadamente 2 semanas o más. Como resultado, los tumores receptivos de hormonas tales como determinados cánceres de mama y próstata, así como también la pubertad precoz y muchas otras afecciones
20 mencionadas anteriormente pueden mejorarse o paliarse mediante la terapia con agonistas de GnRH a largo plazo.

25 Las preformulaciones de la presente invención contienen uno o más análogos de GnRH u otros activos (véase más arriba) (los que deben considerarse "agentes activos" mediante cualquier referencia en el presente documento). Puesto que la GnRH es una hormona peptídica, los análogos de GnRH típicos serán péptidos, especialmente de 12 o menos aminoácidos. Preferentemente, dichos péptidos estarán estructuralmente relacionados con la GnRH I, II y/o III y/o a uno o más análogos conocidos, que incluyen aquellos que se listan en el presente documento. Los péptidos pueden contener aminoácidos seleccionados entre los 20 aminoácidos- α 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) y sus análogos o derivados. Los aminoácidos preferidos incluyen aquellos que se han
30 enumerado anteriormente como constituyentes de los análogos de GnRH conocidos.

35 Los derivados de aminoácidos son especialmente útiles en los extremos de los péptidos, donde el grupo amino o carboxilato terminal puede ser sustituido por o con cualquier otro grupo funcional tal como hidroxilo, alcoxi, carboxi, éster, amida, tio, amido, alquilamino, di- o trialquilamino, alquilo (lo que significa en el presente documento a lo largo de alquilo C₁-C₁₂, preferentemente alquilo C₁-C₆, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-, sec- o t-butilo, etc.), arilo (por ejemplo, fenilo, bencilo, naftilo, etc.) u otros grupos funcionales, preferentemente con al menos un heteroátomo y preferentemente que no tenga más de 10 átomos en total, más preferentemente, no más de 6.

40 Los análogos de GnRH particularmente preferidos están limitados a péptidos de 6 a 12 aminoácidos alfa, de los que ejemplos particulares incluyen aquellos indicados anteriormente y particularmente leuprolida y goserelina de las secuencias indicadas más arriba.

45 Por "análogos de GnRH", como se usa en el presente documento se indica cualquier agonista o antagonista de GnRH, preferentemente péptidos, derivados péptidos o análogos péptidos. Los más preferidos son los agonistas de GnRH derivados de péptidos, tales como aquellos señalados anteriormente y especialmente leuprolida y goserelina.

50 Generalmente, el análogo de GnRH se formulará como un 0,02 a un 12 % en peso de la formulación total. Los valores típicos se encontrarán entre un 0,1 y un 10 %, preferentemente entre un 0,2 y un 8 % y más preferentemente un 0,5 y un 6 %. Es más preferido el contenido de un análogo de GnRH de aproximadamente un 1 a un 5 %.

55 Las dosis de análogo de GnRH adecuado para que se incluyan en la formulación, y por tanto en el volumen de formulación utilizada, dependerán de la velocidad de liberación (controlada, por ejemplo, por el tipo de disolvente y la cantidad utilizada) y la duración de la administración, así como también el nivel terapéutico, la actividad del agente específico y la tasa de aclaramiento del activo particular elegido. Normalmente, una cantidad de 0,1 a 500 mg por dosis sería adecuada para proporcionar un nivel terapéutico durante 7 y 180 días. Esto sería preferentemente de 1 a 200 mg. En el caso de la leuprolida o goserelina, el nivel sería normalmente de aproximadamente 1 a 120 mg (por ejemplo, durante una duración de 30 a 180 días). Preferentemente, la cantidad de leuprolida rondará los 0,02 a 1 mg por día entre inyecciones, para depósitos diseñados para la administración durante 30 días a 1 año, preferentemente de 3 a 6 meses. Evidentemente, la estabilidad del activo y la linealidad de la tasa de liberación significarán que la carga y la duración no estarán en una relación lineal. Un depósito administrado cada 30 días puede tener, por ejemplo, de 2 a 30 mg o un depósito de 90 días puede tener de 6 a 90 mg de activo, tal como uno de los análogos de GnRH señalado en el presente documento.

65 Cuando el agente activo comprende un antagonista 5HT₃ o un antagonista 5HT₃ de segunda generación, éste se selecciona preferentemente entre ondansetrón, tropisetron, granisetron, dolasetron, palonosetrón, alosetron,

5 cilansetrón y/o ramosetrón o mezclas de los mismos. Las dosis de antagonista de 5HT3 adecuadas para que se incluyan en la formulación, y por tanto en el volumen de formulación utilizada, dependerán de la tasa de liberación (controlada, por ejemplo, por el tipo de disolvente y la cantidad utilizada) y la duración de la administración, así como también el nivel terapéutico, la actividad del agente específico y la tasa de aclaramiento de cada compuesto activo particular elegido. Normalmente, una cantidad de 1 a 500 mg por dosis sería adecuada para proporcionar un nivel terapéutico durante 5 y 90 días. Esto sería preferentemente de 1 a 300 mg. En el caso del granisetron, el nivel normalmente sería de aproximadamente 10 a 180 mg (por ejemplo, durante una duración de 3 a 60 días).

10 Preferentemente, la cantidad de granisetron rondará los 0,2 a 3 mg por día entre inyecciones, para depósitos diseñados para la administración durante 30 días a 1 año, preferentemente de 3 a 6 meses. Evidentemente, la estabilidad del activo y la linealidad de la tasa de liberación significarán que la carga y la duración no estarán en una relación lineal. Un depósito administrado cada 30 días puede tener, por ejemplo, de 2 a 30 mg o un depósito de 90 días puede tener de 6 a 90 mg de activos.

15 Las somatostatinas (factores liberadores 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 paracrin/autocrin 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.

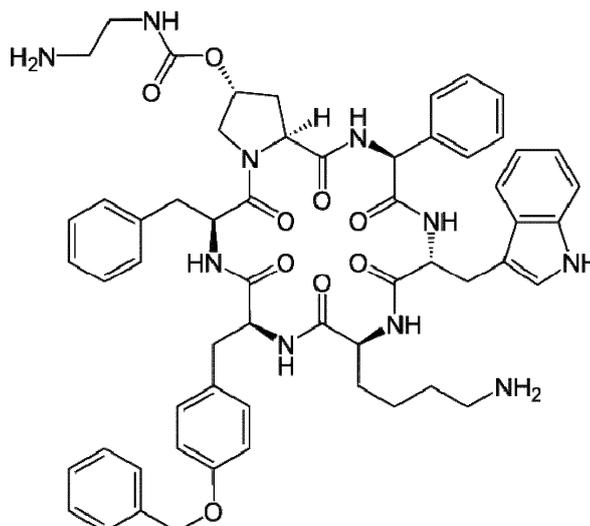
20 SST-14 es una hormona peptídica cíclica de 14 residuos que tiene la secuencia Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys, en la que los dos residuos de cisteína están conectados mediante un puente de disulfuro para generar un giro de tipo β II en la secuencia de unión clave Phe-Trp-Lys-Thr. La semivida biológica de la SST-14 natural es muy breve (1-3 minutos) y, por tanto, en sí no es un compuesto terapéutico viable en las formulaciones actuales. Sin embargo, se encuentra disponible una cantidad cada vez mayor de agonistas del receptor de somatostatina con más actividad y/o tiempos de eliminación *in vivo* más prolongados.

30 Los agonistas del receptor de somatostatina (SRA), tales como SST-14, SST-28, octreótidos, lanreótidos, vapreótidos, pasireótidos (SOM 230) y péptidos relacionados se utilizan o indican en el tratamiento de una diversidad 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 la presente invención.

35 El octreótido, por ejemplo, es un octapéptido sintético con secuencia D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol (2-7 puente de disulfuros) y se administra normalmente como una sal de acetato. Este derivado de SST-14 mantiene el cambio Phe-(D)Trp-Lys-Thr- β clave necesario para la actividad de tipo SST *in vivo*, pero, contrario a la hormona natural, tiene una semivida terminal de alrededor de 1,7 horas. El octreótido se utiliza en el tratamiento de afecciones que incluyen tumores carcinoides y acromegalia y se administra típicamente durante un período sostenido de varias semanas o, más comúnmente, varios meses o años. Los agonistas del receptor de somatostatina son de particular interés para el tratamiento de diversos tipos de cánceres, ya que se observa que una amplia variedad de tumores expresa 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, lo que incluye el octreótido, muestran una alta selectividad para el SSTR2 y SSTR5. Por tanto, el octreótido es de particular interés para el tratamiento de tumores que expresan este tipo de receptores.

45 La formulación "simple" más común de octreótido es "Sandostatin" (RTM) de Novartis. Esta es una solución acuosa para inyección subcutánea (s.c.) y una dosis de 100 μ g alcanza una concentración pico 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 3 veces al día durante períodos de meses o años no es una pauta posológica ideal.

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



Novartis Pharma desarrolló inicialmente pasireótido como tratamiento para el síndrome/enfermedad de Cushing y la acromegalia, pero tiene aplicabilidad potencial en el tratamiento de diversas afecciones para las cuales se indican análogos de somatostatina tales como el octreótido, incluyendo tumores carcinoides.

Después de una única dosis subcutánea de pasireótido, los niveles de plasma humano normalmente se elevan con rapidez, aproximadamente de 15 minutos a 1 hora después de la dosificación, con una semivida inicial de 2 a 3 horas después del máximo. Si bien la semivida de eliminación es mayor para las fases posteriores de la disminución, queda claro que la $C_{máx}/C_{ave}$ para esta administración será más bien elevada.

El pasireótido LAR es una formulación de actuación prolongada de pasireótido que trata algunos de los problemas anteriores. No obstante, este es un sistema basado en micropartículas de polímeros con las limitaciones inherentes de un sistema de este tipo, como se conocen en la técnica y se han descrito en el presente documento anteriormente.

Los tumores carcinoides son tumores intestinales que surgen de células especializadas con funciones paracrina (células APUD). El tumor principal se encuentra comúnmente en el apéndice, donde es clínicamente benigno. Los tumores carcinoides intestinales metastásicos secundarios secretan cantidades excesivas de sustancias vasoactivas, incluyendo hormonas de polipéptidos, serotonina, bradixinina, histamina, prostaglandinas y hormonas polipeptídicas. 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, estómago, colon o recto. Actualmente, el tratamiento del síndrome carcinoide comienza con inyección en bolo intravenoso, seguida de infusión intravenosa.

Cuando se logra un efecto suficiente en los síntomas, se comienza el tratamiento con una formulación de depósito de octreótido 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 subcutáneas con octreótido para compensar la liberación lenta de las esferas de PLGA.

Varias preformulaciones de la presente invención contienen sal de uno o más agonistas del receptor de somatostatina (que son ejemplos preferidos de activos péptidos que a su vez son referidos mediante cualquier referencia a "agentes activos" en el presente documento). Puesto 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 por ser cíclicos y/o tener al menos un entrecruzamiento intramolecular. Amidas, los entrecruzamientos de ésteres o particularmente de disulfuro son muy adecuados. Los péptidos limitados preferidos presentan una vuelta de tipo 2. Dicha vuelta se presenta en la región clave de la somatostatina. Los péptidos pueden contener solamente aminoácidos seleccionados de los 20 aminoácidos- α 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) y sus análogos o derivados. El término "agonista del receptor de somatostatina" tal como se usa en el presente documento también puede comprender opcionalmente SST-14 y/o SST-28, ya que estos son activos peptídicos cuando se formulan como sales en las formulaciones de liberación lenta con rendimiento muy elevando que se describen en el presente documento.

- Los derivados de aminoácidos y aminoácidos que no se utilizan normalmente para la síntesis de proteínas son especialmente útiles en los extremos de los péptidos, donde el grupo amino o carboxilato terminal puede ser sustituido o sustituir cualquier otro grupo funcional tal como hidroxilo, alcoxi, éster, amida, tio, amino, alquilamino, di- o trialquilamino, alquilo (lo que significa, en el presente documento, a lo largo de 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 que no tenga más de 10 átomos en total, más preferentemente, no más de 6.
- Los agonistas del receptor de somatostatina preferidos son péptidos limitados de 6 a 10 aminoácidos- α , de los cuales algunos ejemplos particulares son octreótido, lanreótido (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 tienen un reticulado disulfuro intramolecular Cys-Cys), SOM 230 (véase estructura anterior) y vapreótido. Los que más se prefieren son octreótido y pasireótido.
- El agonista del receptor de somatostatina se formulará, por lo general, como un 0,1 a un 10 % en peso de la formulación total. Los valores típicos se encontrarán entre un 0,5 y un 9 %, preferentemente entre un 1 y un 8 % y más preferentemente un 1 y un 7 %. Se prefiere más un contenido de agonista del receptor de somatostatina de un 2-5 %.
- Las dosis de agonistas del receptor de somatostatina que se incluyan en la formulación, y por tanto en el volumen de formulación utilizado, dependerán de la velocidad de administración (controlada, por ejemplo, por el tipo de disolvente y la cantidad utilizada) y la duración de la administración, así como también el nivel terapéutico, la actividad y la tasa de aclaramiento de cada compuesto activo en particular elegido. Normalmente, una cantidad de 1 a 500 mg por dosis sería adecuada para proporcionar un nivel terapéutico durante 7 y 90 días. Esto sería preferentemente de 5 a 300 mg. En el caso del octreótido, el nivel sería normalmente de aproximadamente 10 a 180 mg (por ejemplo, durante una duración de 30 a 90 días). Preferentemente, la cantidad de octreótido sería de aproximadamente 0,2 a 3 mg por día entre inyecciones. Por tanto, un depósito administrado cada 30 días tendría de 6 a 90 mg o un depósito de 90 días tendría de 18 a 270 mg de octreótido.
- Para el pasireótido, la dosis sería normalmente una cantidad de aproximadamente 0,05 a 40 mg por semana de duración del depósito, preferentemente 0,1 a 20 mg por semana de duración (por ejemplo, 1 a 5 mg por semana) durante una duración de 1 a 24 semanas, preferentemente 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 pasireótido por dosis sería adecuada para proporcionar un nivel terapéutico de 7 a 168 días. Esto 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 compuesto activo y los efectos en la velocidad de administración significarán que la relación de carga 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 pasireótido, o un depósito para 90 días puede tener de 30 a 60 mg de pasireótido.
- Cuando la sal de un agente activo peptídico, tal como un SRA, se utiliza en las formulaciones de la presente invención, esto constituirá una sal tolerable desde el punto de vista biológico. Las sales adecuadas incluyen sales de acetato, pamoato, cloruro o bromuro. La sal de cloruro es la que más se prefiere.
- La cantidad de agente bioactivo 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. Normalmente, 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 grande al comienzo del tratamiento y por tanto esta será, en general, la dosis máxima utilizada. La cantidad exacta adecuada para todo caso se determinará fácilmente mediante experimentación adecuada.
- Preferentemente, la preformulación de la invención comprenderá un 0,1-10 % en peso de dicho agente activo por peso de los componentes a) + b) + c) (y d cuando se encuentre presente).
- Preferentemente el agente activo, cuando se encuentre presente, se seleccionará entre:
- interferones; agonistas de GnRH, buserelina, deslorelina, goserelina, leuprorelina/leuprolida, naferelina y triptorelina; antagonistas de GnRH, por ejemplo, cetrorelix, ganirelix, abarelix, degarelix; péptido similar al glucagón 1 (GLP-I) y análogos de este, por ejemplo, GLP-1(7-37), GLP- 1(7-36) amida, liraglutida, exenatida y lixisenatida (AVE0010); agonistas del péptido similar al glucagón 2 (GLP- 2) y análogos de este, por ejemplo, GLP-2 y elsigliutida (ZP1846); inhibidores de DPPIV; somatostatinas SST-14 y SST- 28 y agonistas del receptor de somatostatina (SSTR), por ejemplo, octreótido, lanreótido, vapreótido, pasireótido.
- Otros péptidos adecuados para la invención incluyen: angiopeptina, angiotensina I, II, III, antileuquinato, péptido antiinflamatorio 2, aprotinina, bradisinina, bombesina, calcitonina, calcitriol, colecistocinina (CCK), factor estimulador

de colonias, factor liberador de corticotropina, péptido C, DDAVP, tetrapéptido derivado de dermorfina (TAPS), dinorfina, endorfinas, endostatina, endotelina, endotelina-1, encefalinas, factor de crecimiento epidérmico, eritropoyetina, factor de crecimiento fibroblástico, hormona folículoestimulante, folistatina, folitropina, galanina, péptido similar a la galanina, galectina-1, gastrina, péptido de liberación de la gastrina, G-CSF, grelina, factor neurotrópico derivado de células gliales, GM-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos, hormona de crecimiento, factor de liberación de la hormona de crecimiento, factor de crecimiento de hepatocitos, insulina, factores de crecimiento similares a la insulina I y II, interferones, interleucinas, leptina, factor inhibidor de leucemia, melanocortina 1, 2, 3, 4, hormona estimulante de melanocitos, metastina, proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), morficeptina, NEP1-40, neuropéptido Y, neuropéptido W, orexina-A & orexina-B, oxitocina p21-Cip1 WAF-1, proteína de fusión TAT, hormona paratiroidea, factor de crecimiento derivado del pigmento del epitelio (PEDF), péptidos, péptidos, región del asa de la prorrenina, péptido YY (3-36), factor de activación de plaquetas, factor de crecimiento derivado de plaquetas, decapeptido prorrenina, protegrina-1, PR39, prolactina, relaxina, secretina, sustancia P, factor de necrosis tumoral, urocortina, factor de crecimiento endotelial vascular, polipéptido intestinal vasoactivo, vasopresina.

Más preferentemente, el agente activo es al menos uno seleccionado entre buprenorfina, octreótido, pasireótido, leuprolida y goserelina. Por ejemplo, al menos uno seleccionado entre buprenorfina, leuprolida y goserelina.

En una realización aplicable a todos los aspectos de la invención, el agente activo excluye a los agonistas del receptor de somatostatina. En otras palabras, el agente activo no comprende ningún agonista del receptor de somatostatina.

En una realización adicional, el agente activo, cuando está presente, puede incluir determinados agonistas del receptor somatostatina específicos, a saber, pasireótido, octreótido y/o sales o mezclas de los mismos. En esta realización, el agente activo puede comprender agonistas del receptor de somatostatina con la excepción de pasireótido, octreótido y/o sales o mezclas de los mismos.

En una realización aplicable a todos los aspectos de la invención, la siguiente preformulación, junto con los dispositivos y kits que contienen a dicha preformulación, procesos para su formación y/o administración, y el uso de dicha preformulación puede excluirse:

una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad, cristalina líquida de:

- a. 25-55 % en peso de al menos un diacilglicerol y/o al menos un tocoferol;
- b. 25-55 % en peso de al menos un componente fosfolipídico que comprende fosfolípidos que tienen
 - i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 50 % de fosfatidiletanolamina y
 - ii. dos cadenas de acilo teniendo cada una independientemente de 16 a 20 carbonos, en las 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;
- c. 5-25 % en peso de al menos un disolvente orgánico biocompatible, de viscosidad baja, que contiene oxígeno;

en la que el 0,1-10 % en peso de al menos un agente activo peptídico que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina se disuelve o se dispersa en la mezcla de baja viscosidad; en la que la preformulación forma, o tiene la capacidad de formar, al menos una estructura de fase no lamelar cristalina líquida tras el contacto con un fluido acuoso.

La naturaleza de los componentes de las preformulaciones de la presente invención consiste en que estos normalmente son de origen natural y altamente biocompatibles. Por tanto, causan poca o ninguna irritación en absoluto tras el contacto con una superficie del cuerpo y pueden servir para formar una capa lenitiva y/o de barrera en una superficie de este tipo. En dichas circunstancias, puede proporcionarse un efecto adicional mediante un agente bioactivo "activo", tal como cualquiera de los descritos en el presente documento. Sin embargo, puede existir una propiedad beneficiosa que resulte de los efectos físicos y/o biológicos de la preformulación y/o la composición de duración prolongada que se forma tras la administración.

Por tanto, en una realización, el agente bioactivo opcional puede estar ausente en cualquiera de las formulaciones descritas en el presente documento, cuando el contexto lo permita.

Administración

Como se ha mencionado anteriormente, la preformulación de la invención puede administrarse y los métodos de la invención pueden aplicarse utilizando una vía adecuada para la afección a ser tratada y para el agente bioactivo utilizado. El término "parenteral", como se utiliza 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 agujas). La expresión "no parenteral", por tanto, abarca las vías de aplicación que no sean a través de la piel. Se formará, por tanto, un depósito parenteral mediante la administración parenteral (por ejemplo, inyección, tal como subcutánea o intramuscular) al tiempo que se puede formar una composición de depósito no parenteral (por ejemplo, por vía oral, tópica) en la superficie de la piel, las membranas mucosas y/o las uñas, en las superficies oftalmológicas, nasales, orales o internas o las cavidades tales como las cavidades nasal, rectal, vaginal o bucal, la bolsa o cavidades periodontales formadas después de la extracción de una estructura implantada o natural o antes de la inserción de un implante (por ejemplo, una prótesis, una endoprótesis vascular, implante cosmético, dental, emplaste dental u otro implante).

En una realización, las preformulaciones de la presente invención se administrarán, por lo general, por vía parenteral. Esta administración generalmente no será mediante un método intravascular, sino que, preferentemente, será subcutáneo, intramuscular o intracavitario. Normalmente, la administración será mediante una inyección, cuyo término se utiliza en el presente documento para indicar todo método en que la formulación pasa a través de la piel, tal como mediante una aguja, catéter o inyector sin agujas.

En los precursores de depósitos parenterales (especialmente, los subcutáneos (s.c.)), los agentes activos preferidos son aquellos que son adecuados para la administración sistémica, lo que incluye agentes antibacterianos (inclusive amicacina, monociclina y doxiciclina), analgésicos locales y sistémicos (inclusive tramadol, fentanilo, morfina, hidromorfona, buprenorfina, metadona, oxycodona, codeína, aspirina, acetaminofeno), inmunosupresores (tales como talidomida, lenalidomida, sirolimus, deforolimus, everolimus, temsirolimus, umirolimus, zotarolimus), AINE (tales como ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, diclofenaco, indometacina, sulindaco, tolmetina, ácidos salicílicos tales como salisilamida, diflunisal). Inhibidores de Cox 1 o Cox2 (tales como celecoxib, rofecoxib, valdecoxib), agentes de oncología y endocrinología (lo que incluye octreótido, lanreótido, busarelina, luprorelina, goserelina, triptorelina, avorelina, desloreina, abarelix, degarelix, fulvestrant, interferón alfa, interferón beta, darbepoetina alfa, epoetina alfa, beta, delta, citarabina, docetaxel, y paclitaxel), antieméticos (tales como granisetron, ondansetron, palonosetron, aprepitant, fosaprepitant, netupitant, dexametasona, en particular 5HT₃; antagonistas o segunda generación de antagonistas de 5HT₃, preferentemente seleccionados entre ondansetron, tropisetron, granisetron, dolasetron, palonosetron, alosetron, cilansetron y/o ramosetron o mezclas de los mismos), antipsicóticos (tal como bromperidol, risperidona, olanzapina, iloperidona, paliperidona, pipotiazina y zuclopentixol), antiviricos, anticonvulsivantes (por ejemplo, tiagabina, topiramato o gabapentina) o nicotina, hormonas (tales como testosterona, cipionato de testosterona y undecanoato de testosterona, medroxiprogesterona, estradiol) hormonas de crecimiento (tales como la hormona de crecimiento humana) y factores de crecimiento (tales como factor de estimulación de colonias de macrófagos de granulocitos), agentes antidiabéticos (tales como GLP 1 (7-36) amida, GLP-1(7-37), liraglutida, exenatida, lixisenatida y glucagón), inhibidores del receptor de acetilcolinesterasa (tales como neostigmina, fisostigmina y rivastigmina), y pramipexol.

En una realización alternativa, las formulaciones de la presente invención pueden formar depósitos no parenterales donde el agente activo se libera lentamente en una superficie del cuerpo. Es especialmente importante en esta realización que las preformulaciones de la invención y/o las composiciones de depósito cristalinas líquidas formadas a partir de estas sean preferentemente bioadhesivas. Esto quiere decir que las composiciones deben recubrir la superficie a la que se aplican y/o sobre las cuales se forman como tal y deben permanecer homogéneas cuando esta superficie se encuentre sujeta a una corriente de aire o líquido y/o frotado. Se prefiere particularmente que las composiciones de depósito cristalinas líquidas formadas sean estables al aclararse con agua. Por ejemplo, puede aplicarse un pequeño volumen de precursor de depósito a una superficie del cuerpo y puede exponerse a una corriente quinientas veces su propio volumen de agua durante 5 minutos. Después de este tratamiento, la composición puede considerarse bioadhesiva si se ha perdido menos del 50 % del agente bioactivo.

Preferentemente, este nivel de pérdida se igualará cuando el agua que equivalga a 1000 veces, y más preferentemente 10000 veces, el volumen de la composición haya fluido por minuto durante cinco minutos o, preferentemente, 10 minutos.

Si bien las composiciones de depósito no parenterales de la presente invención pueden absorber algo del agua necesaria, o toda ella, para formar una estructura de fase cristalina líquida a partir de superficies biológicas con las que se ponen en contacto, también puede absorberse agua adicional del aire circundante. En particular, cuando se forma una capa fina de un área de superficie elevada, la afinidad entonces de la composición del agua puede ser suficiente para que forme una estructura de fase cristalina líquida tras el contacto con el agua en el aire. Por tanto, el "fluido acuoso" al que se hace referencia en el presente documento contiene en esta realización, al menos en parte, aire que contiene algo de humedad.

Las composiciones de depósito no parenterales se generarán normalmente mediante la aplicación de la preformulación en forma tópica a una superficie del cuerpo o a una cavidad del cuerpo generada de forma natural o artificial y/o a la superficie de un implante. Esta aplicación puede darse mediante aplicación directa del líquido tal como por pulverización, inmersión, aclarado, aplicación de una almohadilla o rodillo esférico, inyección intracavitaria (por ejemplo, a una cavidad abierta, con o sin el uso de una aguja), pintura, goteo (especialmente en los ojos) y métodos similares. Un método altamente eficaz es la pulverización en aerosol o por bomba y evidentemente esto requiere que la viscosidad de la preformulación sea lo más baja posible y por tanto altamente adecuado para las composiciones de la invención. Los depósitos no parenterales, sin embargo, pueden utilizarse para administrar agentes sistémicos, por ejemplo, por vía transmucosa o transdérmica.

Pueden utilizarse también depósitos no parenterales para la aplicación a superficies, particularmente de implantes y materiales que estarán en contacto con el cuerpo o una parte del cuerpo o un fluido. Los dispositivos tales como implantes, catéteres, etc., pueden tratarse por tanto por ejemplo mediante inmersión o pulverización con las preformulaciones de la invención, lo que puede formar una capa sólida para reducir la introducción de una infección. Los compuestos activos antiinfecciosos son particularmente adecuados en este aspecto.

Las afecciones particularmente adecuadas para tratamientos de causas o síntomas mediante composiciones de depósitos bioadhesivos de uso tópico de la presente invención incluyen afecciones de la piel (tal como dolor causado por agrietamiento, rascarse y afecciones de la piel que incluyen eccema y herpes), afecciones oculares, dolor genital (que incluye aquellos debidos a infección genital, tal como herpes genital), infecciones y afecciones de las uñas de manos y/o pies (tal como infecciones bacterianas o micóticas de las uñas, tal como onicomicosis o paroniquia). También pueden utilizarse formulaciones bioadhesivas para administrar agentes activos sistémicos (por ejemplo, medicación), particularmente absorción de la piel, vía oral, transdérmica o rectal. Un ejemplo preferido son los antieméticos y la medicación para los mareos, tal como la nicotina (por ejemplo, en tratamientos para dejar de fumar). Cuando el contexto lo permita, "aplicación tópica", tal como se hace referencia en el presente documento, incluye agentes sistémicos aplicados de modo no parenteral a una región específica del cuerpo.

Las infecciones periodontales son particularmente adecuadas para el tratamiento mediante composiciones de la presente invención. En particular, las composiciones conocidas para tratar infecciones periodontales son difíciles de aplicar o por lo general no son eficaces. El uso más extendido de las composiciones de depósito periodontales comprende la inserción de una "lasca" de colágeno en el espacio periodontal, desde donde se libera un agente antiinfeccioso. Es difícil insertar la lasca y esta no se ajusta a la forma y el volumen del espacio periodontal, de modo que los huecos de infección pueden permanecer sin tratamiento. En oposición a esto, las composiciones de la presente invención, aplicadas como preformulaciones de baja viscosidad, pueden inyectarse fácil y rápidamente en el espacio periodontal y fluirán para ajustarse exactamente a ese espacio y rellenarán el volumen disponible.

Después, las composiciones absorben rápidamente agua para formar un gel robusto que es resistente a las condiciones acuosas de la boca. El único intento previo conocido de inyectar un tratamiento periodontal se basaba en dispersiones de una viscosidad relativamente alta, que eran difíciles de aplicar y estaban sometidas a una fase de separación no deseada. Todos estos inconvenientes se tratan en las composiciones de la presente invención tal como se describe en el presente documento, que adicionalmente pueden hacerse más fuertes que los sistemas cristalinos líquidos lipídicos descritos anteriormente. La presente invención proporciona composiciones que son altamente robustas y, por tanto, especialmente adecuadas para utilizarse en las condiciones acuosas que se encuentran en la boca.

Las composiciones de depósito no parenterales también son significativas en combinación con agentes activos no farmacéuticos, tal como compuestos activos cosméticos, aromas, aceites esenciales, etc. Dichos depósitos no farmacéuticos mantendrán los aspectos importantes de bioadhesión y liberación sostenida para proporcionar efectos cosméticos, pero pueden aplicarse fácilmente mediante pulverización o enjugado.

Los agentes activos particularmente adecuados para la administración de depósitos no parenterales (por ejemplo, oral o tópica), que comprende vías de administración intraoral, bucal, nasal, oftálmica, dérmica, vaginal, incluyen agentes antibacterianos tales como clorhexidina (por ejemplo, digluconato de clorhexidina o diclorhidrato de clorhexidina), cloranfenicol, triclosán, tetraciclina, terbinafina, tobramicina, fusidato de sodio, butenafina, metronidazol (este último particularmente para el tratamiento (por ejemplo, sintomático) de acné rosácea - acné en adultos o algunas infecciones vaginales); antivíricos, lo que incluye aciclovir; antiinfecciosos, tales como bibrocato, ciprofloxacino, levofloxacino; analgésicos locales tales como benzidamina, lidocaína, prilocaína, xilocaína, bupivacaína; analgésicos tales como tramadol, fentanilo, morfina, hidromorфона, metadona, oxicodona, codeína, asperina, acetaminofeno; antieméticos (tales como granisetron, ondansetron, palonosetron, aprepitant, fosaprepitant, netupitant, dexametasona, en particular antagonistas de 5HT₃ o 5HT₂ de segunda generación; antagonistas, preferentemente seleccionados entre ondansetron, tropisetron, Granisetron, dolasetron, palonosetron, alosetron, cilansetron y/o ramosetron o mezclas de los mismos). AINE, tales como ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, ketoprofeno, ketorolaco, fenoprofeno, diclofenaco, etodalaco, diflunisal, oxaproxina, piroxicam, piroxicam, indometacina, sulindaco, tolmetina, ácidos salicílicos tales como salisilamida y diflunisal. Inhibidores de Cox 1 o Cox 2 tales como celecoxib, rofecoxib o valdecoxib, corticosteroides, agentes inmunoestimulantes y antineoplásicos (por ejemplo, clorhidrato de metilaminolevulinato, interferón alfa y beta), anticonvulsivantes (por ejemplo, tiagabina,

topiramato o gabapentina), hormonas (tales como testosterona y undecanoato de testosterona, medroxiprogesterona, estradiol) hormonas de crecimiento (tales como hormonas de crecimiento humanas) y factores de crecimiento (factor de estimulación de colonias de macrófagos de granulocitos), inmunosupresores (ciclosporina, sirolimus, tacrolimus, everolimus), nicotina y antiviricos (por ejemplo, aciclovir).

5 Estructuras de fase

10 Las preformulaciones de la presente invención proporcionan composiciones de depósito cristalinas, líquidas y no lamelares 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.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "no lamelar" se utiliza para indicar una fase cristalina líquida inversa o normal (tal como una fase hexagonal o cúbica) o la fase L3 o cualquier combinación de las mismas. El término cristalino/a líquido/a hace referencia a todas las fases cristalinas líquidas cúbicas y hexagonales y/o mezclas de las mismas. Hexagonal, como se usa en el presente documento, hace referencia a hexagonal "normal" o "inversa" (preferentemente, inversa) y "cúbica" hace referencia a toda 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 resulten 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 fosfolípicas elevadas, particularmente las fases cristalinas líquidas hexagonales.

25 Preferentemente, en las preformulaciones de la invención, la estructura de fase cristalina líquida formada tras el 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 intermedio de estas. Se hace referencia a los intermedios como fases con curvas medias entre la curvatura media de las fases H_2 y I_2 , respectivamente, y cuya posición en un diagrama de fases es entre dos fases, en caso de que las dos se encuentren presentes. Preferentemente, la estructura de fase cristalina líquida se selecciona de H_2 , I_2 o mezclas de las mismas.

35 Para muchas combinaciones de lípidos solo existen determinadas fases no lamelares, o existen en cualquier estado estable. Es una característica sorprendente de la presente invención que las composiciones tal como se describen en el presente documento frecuentemente presenten fases no lamelares que no se encuentran presentes en muchas otras combinaciones de componentes. En una realización particularmente ventajosa, por tanto, la presente invención se relaciona con 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 dichas regiones puede someterse a ensayo fácilmente con 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.

45 En una realización altamente ventajosa, las composiciones de la invención pueden formar una fase I_2 , o una fase mezclada que incluye una fase I_2 tras el contacto con agua. La fase I_2 es una fase cristalina líquida inversa cúbica que tiene regiones acuosas discontinuas. Esta fase es particularmente ventajosa en la liberación controlada de agentes activos y especialmente en combinación con agentes polares activos, tales como compuestos activos solubles en agua, ya que los dominios polares discontinuos previenen la rápida difusión de los compuestos activos.

50 Los precursores de depósito en la L_2 son altamente efectivos en combinación con la formación de una fase L_2 . Esto se debe a que la fase L_2 es una fase llamada fase "micelar invertida" que tiene una región hidrofóbica continua que rodea los núcleos polares discretos. Por tanto, la L_2 tiene ventajas similares a los compuestos activos hidrofílicos. En etapas transitorias, después de entrar en contacto con los fluidos del cuerpo, la composición puede comprender fases múltiples ya que la formación de una fase de superficie inicial retardará el pasaje del disolvente al núcleo del depósito, especialmente con la administración de tamaño considerable de los depósitos internos. Sin verse limitado por la teoría, se cree que la formación transitoria de una fase de superficie, especialmente una fase de superficie cristalina líquida, sirve para reducir drásticamente el perfil de "estallido/retraso" 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 orden desde el exterior hacia el centro del depósito): H_2 o L_α , I_2 , L_2 y líquidos (soluciones). 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 después de 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 .

65 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 a granel ya que todas las fases cristalinas líquidas tienen una viscosidad significativamente mayor de lo que puede administrarse por jeringuilla o recipiente pulverizador. Las preformulaciones de la presente invención se encontrarán, por tanto, en un

estado cristalino no líquido, tal como una solución, las fases L₂ o L₃, particularmente una solución o L₂. La fase L₂, tal como se utiliza a lo largo del presente documento, es preferentemente una fase L₂ "hinchada" que contiene aproximadamente o más del 10 % en peso del disolvente (componente c) que tiene un efecto de reducción de viscosidad. Esto se opone a una fase L₂ "concentrada" o "no aumentada" que no contiene disolventes, o contiene una cantidad menor de disolvente, o contiene un disolvente (o mezcla) que no proporciona la disminución de viscosidad relacionada con los disolventes de baja viscosidad que contienen oxígeno que se especifican 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, L₂ aumentadas y/o una fase L₃ a una o más fases cristalinas líquidas (de alta viscosidad) tales como fases cristalinas líquidas cúbicas o hexagonales, inversas o normales, o mezclas de estas. Como se ha indicado anteriormente, las transiciones de fase adicionales también pueden ocurrir después de 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 será de 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 formada de este modo se puede dispersar gradualmente, liberando el agente activo, o se puede convertir posteriormente en una fase cristalina líquida cúbica, que en cambio después se dispersa gradualmente. Se cree que la fase hexagonal proporcionará una liberación más rápida del agente activo, en particular del agente activo hidrofílico, que la estructura de fase cúbica, especialmente la fase L₂ y L₂. Por 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, aire húmedo cerca del cuerpo o el entorno in vivo) de manera que al menos una parte de la formulación genera una estructura de fase cristalina particularmente líquida, no lamelar. En la mayoría de los casos, estas estructuras no lamelares tienen alta viscosidad y no se dispersan o disuelven fácilmente en el entorno in vivo y son bioadhesivas, por tanto, no se pueden retirar con agua o aclarar fácilmente. Además, debido a que la estructura no lamelar tiene regiones límite grandes, apolares y polares, es altamente eficaz para disolver y estabilizar muchos tipos de agentes activos y los protege 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. Puesto 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 anteriormente).

Robustez

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

Una forma de estudiar la robustez *in vitro* consiste en simular las condiciones *in vivo*, sometiendo los geles lipídicos a un ambiente acuoso rico en tensioactivos y, posteriormente, medir el aumento de la turbidez (o absorbancia aparente) de la fase acuosa que resulta de los fragmentos lipídicos erosionados por los tensioactivos. Dichos fragmentos de lípido se liberan en la solución como partículas suspendidas y causan el aumento sustancial en la turbidez de la solución debido a la dispersión de luz. Con frecuencia, las sales biliares se utilizan 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 para tolerar el ambiente in vivo para un sistema de depósito, y por eso un sistema que es resistente a las sales biliares tiene un valor potencial considerable en la administración de fármacos.

El factor de turbidez de las preformulaciones de la invención se midió usando el proceso descrito en el ejemplo 3. El factor de turbidez se puede considerar una medida de la robustez de la preformulación en relación con la erosión/fragmentación, es decir, degradación química. El factor de turbidez (TF) se define por tanto en el presente documento como la absorbancia (o turbidez) a 600 nm de la fase acuosa que resulta de colocar una alícuota de

200 mg de preformulación en 5 ml de una solución de 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 menos que 40 % de factor de turbidez de la preformulación existente.

Es un beneficio sorprendente y considerable de las presentes formulaciones precursoras que muestran una marcada resistencia superior a la degradación en comparación con las formulaciones correspondientes en las que el componente fosfolipídico (componente b) es fosfatidilcolina. Por 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 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 inferior al 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, 0,4. Más preferentemente, el factor de turbidez puede ser 0,3 o menos, por ejemplo, 0,25 o menos. Más preferentemente, el factor de turbidez puede ser de 0,2 o menos.

En comparación con las preformulaciones de depósito líquidas existentes (tales como aquellas donde el componente b) es PC, tal como 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 a base de PE medida de acuerdo con el ejemplo 3 se encontrará dentro del intervalo de un tercio a un octavo de la formulación a base de PC correspondiente. Por ejemplo, una preformulación a base de 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 muestran una marcada resistencia a la degradación de ácido biliar. Esto tiene ventajas considerables al momento de proporcionar composiciones que se pueden administrar oralmente 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. Puesto que la composición además protege al agente activo retenido de las condiciones del tracto GI, esta realización se puede aplicar en combinación con compuestos 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 debajo del ducto biliar constituye una realización muy preferida que puede aplicarse a todos los aspectos adecuados de la invención. Las preformulaciones pueden servir, por tanto, para administrar un agente activo al tracto GI por debajo del ducto 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 ducto biliar.

En combinación con las características y 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:

El agente activo opcional se encuentra presente en la preformulación;

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 invertida o una estructura de fase cúbica invertida, o mezclas de las mismas, tal como H₂ y/o I₂, o mezclas de estas;

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

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

El componente fosfolipídico b) comprende preferentemente al menos el 75 % de PE y, mucho más preferentemente, esencialmente el 100 % de PE;

ES 2 645 345 T3

- El componente fosfolipídico b) comprende el 10-49 % de PC, por ejemplo, el 20 % de PC;
- El componente fosfolipídico b) comprende un fosfolípido que tiene grupos de cabeza polar que consiste esencialmente en el 100 % de fosfatidiletanolamina;
- 5 El componente fosfolipídico b) comprende adicionalmente un fosfolípido que tiene grupos de cabeza polar que consisten en más del 90 % de fosfatidilcolina (por ejemplo, hasta el 49 % del componente b));
- 10 La preformulación tiene una solución molecular, estructura de fase L₂ y/o L₃;
- La preformulación tiene al menos un 15 % del componente a) y/o al menos un 15 % del componente b) en peso de los componentes a) + b) + c).
- 15 La preformulación tiene del 2 al 40 % de componente c) en peso de los componentes a) + b) + c);
- El componente c) se selecciona entre alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, amidas, sulfóxidos y mezclas de los mismos;
- 20 La preformulación comprende adicionalmente el componente d) en hasta 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 al menos 30 medida a 25 °C;
- 25 El componente d) se selecciona entre agua, propilenglicol, NMP y mezclas de los mismos; el componente d) comprende al menos el 2 % de agua;
- La preformulación comprende adicionalmente hasta el 10 % en peso de a) + b) de anfífilo cargado;
- 30 La preformulación tiene 0,1-10 % en peso de dicho agente activo en peso de los componentes a) + b) + c) + d);
- El agente activo se selecciona entre fármacos, antígenos, nutrientes, cosméticos, fragancias, aromatizantes, agentes de diagnóstico, vitaminas, complementos alimentarios y mezclas de los mismos;
- 35 Cuando dicho agente activo es un fármaco, dicho fármaco se selecciona entre fármacos de moléculas pequeñas hidrofílicas, fármacos de moléculas pequeñas lipofílicas, fármacos de moléculas pequeñas anfífilas, péptidos, proteínas, oligonucleótidos y mezclas de los mismos.
- Dicho fármaco se selecciona entre buprenorfina, fentanilo, granisetron, ondansetrón, palonosetrón, aprepitant, fosaprepitant, netupitant, dexametasona, péptidos relacionados con la somatostatina, somatostatina 14, somatostatina 28, octreótido, lanreótido, vapreótido, pasireótido y mezclas de los mismos, interferones, agonistas de GnRH como busserelina, goserelina, leuprorelina (leuprolida), triptorelina, antagonistas de GnRH, bisfosfonatos, péptidos similares al glucagón 1 y 2 y análogos tales como agonistas del receptor de GLP-1 y agonistas del receptor de GLP-2, GLP- 1 (7-37), GLP-1 (7-36)amida, liraglutida, lixisenatida (AVE0010) y exenatida.
- 40
- 45
- La preformulación se puede administrar mediante inyección;
- La preformulación se puede administrar mediante pulverización, inmersión, aclarado, aplicación desde una almohadilla o rodillo esférico, pintura, goteo, pulverización en aerosol o pulverización por bomba;
- 50 La preformulación tiene un factor de turbidez por debajo de 1, donde el factor de turbidez (TF) se define como la absorbancia (o turbidez) a 600 nm de la fase acuosa que resulta de colocar una alícuota de 200 mg de preformulación en 5 ml de una solución de 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.
- 55 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:
- 60 a. leuprolida
b. octreótido;
c. GLP-1;
d. buprenorfina
e. fentanilo;
f. pasireótido;
65 g. goserelina.

En combinación con las características y 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:

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

10 El método comprende la administración de al menos una preformulación como se describe en el presente documento, mediante la inyección subcutánea, inyección intramuscular, inyección intracavidad atravesando tejido, inyección intracavidad en una cavidad abierta sin penetración de tejidos, pulverización, rodamiento, enjugado, embadurnado, pintura, aclarado o goteo.

15 El método comprende la administración mediante un dispositivo de administración precargada 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;

20 El método comprende una administración única cada 7 a 360 días, preferentemente de 7 a 120 días, por ejemplo, de 14 a 90 días;

El método comprende una única administración cada 14 a 180 días, preferentemente aproximadamente a los 90 días.

25 En combinación con las características y 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, independientemente o en combinación:

30 El uso comprende la administración 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 indica en el presente documento;

35 El uso comprende la fabricación de un medicamento para la administración por medio de un dispositivo de administración precargado, tal como se indica en el presente documento;

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;

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

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

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

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

En combinación con las características y 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:

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

60 El método es para tratar una afección seleccionada entre infección bacteriana, infección micótica; adicción a los opioides, cocaína o anfetaminas; caquexia; vómitos; mareos; acromegalia, diabetes mellitus de tipo I o de tipo II, y 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 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 reumatoidea, enfermedad poliquística renal, síndrome de evacuación gástrica rápida, síndrome de diarrea acuosa, diarrea asociada al SIDA, diarrea inducida por

quimioterapia, tumores secretores de hormonas gastrointestinales (por ejemplo, tumores GEP como vipomas, glucagonomas, insulinomas, carcinoides y similares) y pancreatitis crónica o aguda, neoplasias linfocíticas, por ejemplo, linfomas o leucemias, cáncer de próstata; cáncer de mama; pubertad precoz; endometriosis; carcinoma hepatocelular, así como sangrado gastrointestinal, por ejemplo, sangrado de várices esofágicas.

El método es para la profilaxis contra al menos una afección seleccionada entre infección durante intervención quirúrgica, infección durante implantes, quemaduras solares, infección en zonas de quemaduras, cortes o abrasiones, infecciones bucales, infecciones genitales e infecciones causadas por la exposición a agentes infecciosos.

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 tauroclorato de sodio al 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 para 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 relaciones 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 invertida (grupo espacial Fd3m) cuando aumenta el contenido de GDO.

Figura 3: Patrones de difracción de rayos X de mezclas de DOPE/GDO (60/40 en peso) y DOPE/TOC (60/40 en peso) completamente hidratadas en solución salina a 25, 37 y 42 °C. Las posiciones relativas de los picos de difracción indican que existe la misma estructura cristalina líquida invertida, micelar y cúbica (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 octreótido a 25, 37 y 42 °C. La concentración de octreótido en la formulación lipídica respectiva se indica en la figura. Las posiciones relativas de los picos de difracción indican que existe la misma estructura cristalina líquida, cúbica, micelar e invertida (Fd3m) comprendida en el intervalo de temperatura y de concentración de octreótido investigado.

Figura 5: Perfil farmacocinético in vivo de la buprenorfina después de la administración subcutánea de tres formulaciones de la invención a ratas. Las barras de error indican la desviación típica (n = 6). Se proporcionan las composiciones de formulación en el Ejemplo 12.

Figura 6: Perfil farmacocinético in vivo de leuprolida (LEU) después de la administración subcutánea a las ratas. Las barras de error indican la desviación típica (n = 8). Se proporcionan las composiciones de formulación en el Ejemplo 13.

Figura 7: Perfil farmacocinético in vivo de octreótido (OCT) después de la administración subcutánea a las ratas. Las barras de error indican la desviación típica (n = 6). Se proporcionan las composiciones de formulación en el Ejemplo 14.

Figura 8: Perfil farmacocinético in vivo de octreótido (OCT) después de la administración subcutánea a las ratas. Las barras de error indican la desviación típica (n = 6). Se proporcionan las composiciones de formulación en el Ejemplo 15.

Figura 9: Perfil farmacocinético in vivo de octreótido (OCT) después de la administración subcutánea a las ratas. Las barras de error indican la desviación típica (n = 6). Se proporcionan las composiciones de formulación en el Ejemplo 16.

Figura 10: 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 relaciones en peso de fosfolípido/GDO: 70:30 (a), 65:35 (b), 60:40 (c), 55:45 (d) y 50:50 (e).

Ejemplos

Materiales

Fosfatidilcolina de soja (SPC) - Lipoid S100 de Lipoid, Alemania
Dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE) - Lipoid PE 18:1/18:1 de Lipoid, Alemania.

Gliceroldioleato (GDO) - Rylo DG19 Pharma de Danisco, Dinamarca
 α -Tocoferol (TOC - de DSM, Suiza
 Etanol (EtOH) al 99,5 % Ph. Eur. - de Solveco, Suecia
 Taurocolato sódico (NaTC) - de Sigma-Aldrich, Suecia
 5 Buprenorfina base (BUP) - de Jansen, Bélgica
 Acetato de leuprolida (LEU) - de PolyPeptide Labs., EE.UU.
 Clorhidrato de octreótido (OCT) - de PolyPeptide Labs., EE.UU.
 Sal de pamoato de pasireótido (SOM230) - de Novartis Pharma, Suiza
 10 Exenatida (EXT) - de Bachem, Suiza
 Acetato de goserelina (GOS) - de PolyPeptide Labs., EE.UU.
 Propilenglicol (PG) - de Dow, Alemania
 Agua para inyecciones (WFI) - de B. Braun, Alemania.

Ejemplo 1: Preformulaciones líquidas que comprenden fosfolípido y diacilglicerol

Se prepararon preformulaciones líquidas (2 g) de fosfolípido y diacilglicerol pensando los componentes lipídicos y de disolvente respectivos de acuerdo con la Tabla 1 en viales de 3 ml (2R) seguido de mezcla con rodillo a 40 °C hasta obtener soluciones líquidas homogéneas (< 20 h). Después de enfriarlas hasta temperatura ambiente, se observó que todas las formulaciones eran líquidas homogéneas de baja viscosidad. Las formulaciones 1-3, 6 y 7 no son de acuerdo con la invención.

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

Formulación n.º	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)

Todas las preformulaciones líquidas en la Tabla 1 se sometieron a una prueba de gelificación, por lo cual se inyectaron 0,20 g de la formulación respectiva en 5 ml de PBS (pH 7,4) en viales de vidrio para inyección de 6 ml (6R) utilizando jeringuillas Luer-Lock de 1 ml y agujas de 23G desechables. Todas las formulaciones se inyectaron fácilmente utilizando el tamaño de aguja 23G. Se inspeccionaron visualmente los geles resultantes después de 1 h a temperatura ambiente y se descubrió que formaron geles coherentes que no podían alterarse mediante agitación suave de los viales.

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

Para formulaciones de depósito a largo plazo y/o para formulaciones por vía oral, una propiedad fundamental está relacionada con la robustez del gel 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 tensioactivos y, posteriormente, medir el aumento de la turbidez (o absorbancia aparente) de la fase acuosa que resulta de los fragmentos lipídicos erosionados por los tensioactivos. Dichos fragmentos lipídicos dan lugar a un aumento considerable de la turbidez de la solución debido a la dispersión de luz. Con frecuencia, las sales biliares se utilizan como el tensioactivo elegido para estudiar la disolución de la formulación dada su importancia biológica y su naturaleza endógena. En consecuencia, 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 sódico (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. Después de 6 horas, las muestras se retiraron de la incubadora, se voltearon dos veces, y la solución acuosa respectiva se transfirió a una cubeta de 1,5 ml semi-micro desechable para medir la absorbancia. Se midió la absorbancia o 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.

Como resulta evidente a partir de la Figura 1, cuanto más componente PE (DOPE) se incluye en la formulación, más robusto es el gel contra 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 aún más pronunciado para las formulaciones que tienen una relación 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 (N.º formulación 5, 8, 9 y 10 en la Tabla 1). De hecho, las soluciones acuosas de los geles comprenden solamente DOPEG/GDO (Formulación n.º 5, 8, 9 y 10 en la Tabla 1) fueron completamente transparentes a simple vista.

10 Ejemplo 4: Preformulaciones líquidas que comprenden fosfolípido, diacilglicerol y buprenorfina

A 0,475 g de una formulación 1-10 de la Tabla 1 (Ejemplo 1) se les añadieron 25 mg de buprenorfina base (BUP) para proporcionar 5 % en peso de BUP en total y las muestras resultantes (en viales de vidrio para inyecciones 2R) se colocaron en un mezclador de rodillo a 40 °C durante aproximadamente 20 horas. Se encontró que todas las formulaciones fueron líquidas de baja viscosidad, transparentes y homogéneas después de enfriarse a temperatura ambiente.

Ejemplo 5: Preformulaciones líquidas que comprenden fosfolípido, diacilglicerol y acetato de leuprolida

20 A 0,485 g de la formulación n.º 5 de la Tabla 1 (Ejemplo 1) se les añadieron 15 mg de acetato de leuprolida (LEU) para proporcionar 3 % en peso de LEU en total y la muestra resultante (en vial de vidrio para inyecciones 2R) se colocó en un mezclador de rodillo a temperatura ambiente durante aproximadamente 48 horas.

25 Ejemplo 6: 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. Después de mezclarlas, se observó que todas las formulaciones eran líquidas homogéneas de baja viscosidad a temperatura ambiente. Las composiciones de las formulaciones se proporcionan en la Tabla 2.

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

Formulación n.º	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

35 Ejemplo 7: Preformulaciones líquidas que comprenden fosfolípido y α-tocoferol

Se prepararon preformulaciones líquidas (2 g) de fosfolípido y α-tocoferol (TOC) pensando los componentes lipídicos y de disolvente respectivos de acuerdo con la Tabla 3 en viales de 3 ml (2R) seguido de mezcla con rodillo a 40 °C hasta obtener soluciones líquidas homogéneas (< 20 h). Después de enfriarlas hasta la temperatura ambiente, se observó que todas las formulaciones eran líquidas homogéneas de baja viscosidad. Las formulaciones 19, 20 y 23 no son de acuerdo con la invención.

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

Formulación n.º	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 8: Estructuras de fase cristalina líquida de las mezclas de DOPE/GDO en presencia de la fase acuosa

Se prepararon preformulaciones líquidas (2 g) de DOPE y GDO pensando la cantidad necesaria de los respectivos componentes lipídicos en viales de 3 ml (2R) y la posterior adición de EtOH a una concentración total de 10-15 % en peso. La relación en peso de los lípidos en las diferentes muestras se encontró 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). Después de enfriarlas hasta temperatura ambiente, se observó que todas las formulaciones eran líquidas homogéneas de baja viscosidad. Después, se inyectó la formulación respectiva (0,5 g) en 5 ml de solución salina (NaCl al 0,9 % p/v) en viales de vidrio para inyecciones de 6 ml (6R) con jeringuillas Luer-Lock de 1 ml y agujas de 23G desechables. Todas las formulaciones se inyectaron fácilmente utilizando el tamaño de aguja de 23G. 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).

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 ventanas 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 temperatura indicada (Figura 2) a alto vacío con una longitud de onda de 0,91 Å y el tamaño del haz de 0,25 × 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 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 invertida (H2) con alto contenido de DOPE a cúbica micelar (I2, grupo espacial Fd3m) cuando aumenta el contenido de GDO.

Ejemplo 9: Estructuras de fase cristalina líquida a partir de mezclas de DOPE/TOC y DOPE/GDO en presencia de fase acuosa

Se prepararon preformulaciones líquidas (2 g) de DOPE/GDO y DOPE/TOC, pensando la cantidad necesaria de los componentes lipídicos correspondientes en viales de 3 ml (2R) seguido por la adición de EtOH a una concentración total del 10 % en peso. La relación en peso de los lípidos en las diferentes muestras se encontró 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). Después de que se enfriaran a temperatura ambiente, se observó que las formulaciones eran líquidas homogéneas de baja viscosidad. Después, se inyectó la formulación respectiva (0,5 g) en 5 ml de solución salina (NaCl al 0,9 % p/v) en viales de vidrio para inyección de 6 ml (6R) con jeringuillas Luer-Lock de 1 ml y agujas de 23G desechables. Las formulaciones se inyectaron fácilmente con agujas de 23G. 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).

Se realizaron mediciones de SAXS sincrotrón como se describe en el Ejemplo 8 y los resultados se muestran en la Figura 3. Las posiciones relativas de los picos de difracción (Figura 3) indican la misma estructura cristalina líquida cúbica micelar invertida (Fd3m) para ambas mezclas de DOPE/GDO y DOPE/TOC (60/40 p/p) dentro del intervalo de temperatura analizado.

Ejemplo 10: Estructuras de fase cristalina líquida a partir de preformulaciones de DOPE/GDO que comprenden octreótido en presencia de fase acuosa

Se prepararon preformulaciones líquidas (5 g) que comprenden DOPE y GDO pensando la cantidad necesaria de los respectivos componentes lipídicos en viales de 10 ml (10R) seguido por la adición de EtOH. Las muestras se mezclaron con rodillo a 40 °C hasta obtener las soluciones líquidas homogéneas (< 20 h). Después de enfriarlo a temperatura ambiente, el clorhidrato de octreótido (OCT) se añadió 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. Después, se inyectó la formulación respectiva (0,5 g) en 5 ml de solución salina (NaCl al 0,9 % p/v) en viales de vidrio para inyecciones de 6 ml (6R) con jeringuillas Luer-Lock de 1 ml y agujas de 23G desechables. Las formulaciones se inyectaron fácilmente con agujas de 23G. 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).

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

Se realizaron mediciones de SAXS sincrotrón como se describe en el Ejemplo 8 y los resultados se muestran en la Figura 4 donde también se incluye el difractograma de la mezcla de DOPE/GDO sin octreótido. Las posiciones relativas de los picos de difracción indican que se mantiene la estructura cristalina líquida cúbica micelar invertida (Fd3m) observada para la mezcla de DOPE/GDO sin el agente activo octreótido dentro del intervalo de concentración y temperatura de octreótido analizado.

Ejemplo 11. Formulación que comprende DOPE, GDO, EtOH, PG y pasireótido (sal de pamoato)

Se preparó una preformulación líquida (2 g) que comprende DOPE y GDO pensando la cantidad necesaria del respectivo componente lipídico en viales 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). Después de enfriarlo hasta temperatura ambiente, se añadió pamoato de pasireótido (o SOM230) a la formulación para proporcionar una concentración final de aproximadamente 30 mg/ml de pasireótido (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 pasireótido (% en peso). La concentración de pasireótido corresponde a aproximadamente 30 mg de base libre de pasireótido/ml.

Formulación n.º	Pamoato de pasireótido	DOPE	GDO	EtOH	PG
28	4,77	38,50	38,76	8,58	9,39

Ejemplo 12: Estudio farmacocinético in vivo de formulaciones que comprenden buprenorfina

Se prepararon preformulaciones líquidas (6 g) que comprenden BUP, DOPE y GDO pensando la cantidad necesaria de los respectivos componentes lipídicos en viales 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 (aproximadamente 6 h). Después, la respectiva formulación se esterilizó por filtración a presión de nitrógeno de 2,5 bar (250 kPa) usando un filtro de membrana de PVDF estéril de 0,2 micrómetros de Millipore. En la Tabla 6 se proporcionan las composiciones de la formulación.

Tabla 6. Composición de preformulaciones líquidas que comprenden DOPE, GDO, EtOH y BUP (% en peso) La concentración de BUP corresponde a 50 mg de base de BUP/ml.

Formulación n.º	BUP	DOPE	GDO	EtOH
BUP-1	5,29	50,83	33,88	10,00
BUP-2	5,29	42,36	42,36	10,00
BUP-3	5,29	33,88	50,83	10,00

Se inyectaron las formulaciones de la Tabla 6 en forma subcutánea a ratas Sprague-Dawley macho en un volumen de dosis de 0,2 ml/kg (10 mg de base de BUP/kg). Se recolectaron muestras de sangre para farmacocinética antes de la dosis y 1 hora, 6 horas, 1 día, 2 días, 5 días, 8 días, 14 días, 21 días y 28 días después de la dosis. Las muestras de sangre de 0,2 ml se recolectaron mediante sangrado sublingual en tubos de ensayo 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 x g, a 5 °C durante 10 min) en un período de 30 a 60 minutos. El plasma se transfirió a tubos de ensayo de propileno de 1,5 ml de color azul adecuadamente marcados (tubos de microcentrifugación, Plastibrand, Buch & Holm) y se almacenó por debajo de -70 °C hasta transportarse en hielo seco para el análisis. Se analizó la concentración de buprenorfina en las muestras de plasma de las ratas utilizando un ensayo ELISA para determinar BUP en las muestras de plasma con EDTA de las ratas.

En la Figura 5 se muestran los perfiles farmacocinéticos obtenidos que demuestran una liberación sostenida de BUP durante al menos 28 días.

Ejemplo 13: Estudio farmacocinético in vivo de formulaciones que comprenden acetato de leuprolida

Se prepararon preformulaciones líquidas que comprenden fosfolípido y GDO pensando la cantidad necesaria del respectivo componente lipídico en viales de 15 ml (15R) y la posterior adición de EtOH. Las muestras se mezclaron con rodillo a 40 °C hasta obtener las soluciones líquidas homogéneas. Se disolvió la cantidad necesaria de LEU en la cantidad necesaria de WFI, que contiene 0,1 mg de EDTA/ml. Después, se añadió la respectiva solución de lípido/EtOH a la solución de LEU/WFI. Finalmente, se mezclaron las formulaciones resultantes con rodillos a TA y se sometieron a filtración estéril a una presión de nitrógeno de 2,5 bar (250 kPa) utilizando un filtro de membrana PVDF estéril de 0,2 micrómetros de Millipore. El tamaño del total del lote fue de 7 g y las composiciones de la formulación final se proporcionan en la Tabla 7. La formulación LEU-1 no es de acuerdo con la invención.

Tabla 7. Composición de preformulaciones líquidas que comprenden fosfolípido, GDO, cosolventes y LEU (% en peso). La concentración de LEU corresponde a 25 mg de acetato de leuprolida/ml.

Formulación n.º	LEU	DOPE	SPC	GDO	EtOH	WFI*
LEU-1	2,70	-	37,60	37,69	11,99	10,02
LEU-2	2,70	19,32	19,31	38,62	10,02	10,04

* que contiene 0,1 mg de EDTA (disódico)/ml

Se inyectaron las formulaciones de la Tabla 7 en forma subcutánea a ratas Sprague-Dawley macho en un volumen de dosis de 0,2 ml/kg (5 mg de acetato de LEU/kg). Se recolectaron muestras de sangre para farmacocinética antes de la dosis y 1 hora, 6 horas, 1 día, 2 días, 5 días, 8 días, 14 días, 21 días y 28 días después de la dosis. Las muestras de sangre de 0,25 ml se recogieron mediante sangrado sublingual en tubos de ensayo 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 x g, a 5 °C durante 10 min.) en un período de 30 a 60 minutos.

El plasma se transfirió a tubos de ensayo de propileno de 1,5 ml de color verde adecuadamente marcados (tubos de microcentrifugación, Plastibrand, Buch & Holm) y se almacenó por debajo de -70 °C hasta transportarse en hielo seco para el análisis. Se realizó un análisis de leuprolida utilizando un kit EIA de alta sensibilidad (Des- Gly10, D-LEU6, Pro-NHET9)-LHRH (Leuprolida) (S1174, Bachem/Peninsula Laboratories) adaptado para el análisis de LEU en el plasma con EDTA de ratas.

En la Figura 6 se muestran los perfiles farmacocinéticos obtenidos que demuestran una liberación sostenida de LEU durante al menos 28 días para ambas formulaciones. Cabe destacar que la formulación de LEU-2 que comprende DOPE mostró niveles más estables en plasma con el transcurso del tiempo y en particular, niveles en plasma más elevados del día 14 al día 28.

Ejemplo 14: Estudio 1 farmacocinético in vivo de formulaciones que comprenden octreótido

Se prepararon preformulaciones líquidas que comprenden DOPE/GDO y SPC/GDO pensando la cantidad necesaria del respectivo componente lipídico en viales de 15 ml (15R) y la posterior 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 octreótido en un vial 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. Después, la respectiva formulación se esterilizó por filtración a presión de nitrógeno de 2,5 bar (250 kPa) usando un filtro de membrana de PVDF estéril de 0,2 micrómetros de Millipore. El tamaño del lote fue de 7 g y las composiciones de la formulación final se proporcionan en la Tabla 8. La formulación OCT-2 no es de acuerdo con la invención.

Tabla 8. 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 octreótido/ml.

Formulación n.º	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 8 en forma subcutánea a ratas Sprague-Dawley macho en un volumen de dosis de 0,6 ml/kg (27 mg de base libre de octreótido/kg). Se recolectaron muestras de sangre para farmacocinética antes de la dosis y 1 hora, 6 horas, 1 día, 2 días, 5 días, 8 días, 14 días, 21 días, 28 días y 35 días después de la dosis. Las muestras de sangre de 0,25 ml se recolectaron mediante sangrado sublingual en tubos de ensayo 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 x g, a 5 °C durante 10 min) en un período de 30 a 60 minutos. El plasma se transfirió a tubos de ensayo de propileno de 1,5 ml de color azul adecuadamente marcados (tubos de microcentrifugación, Plastibrand, Buch & Holm) y se almacenó por debajo de -70 °C hasta transportarse en hielo seco para el análisis. Se analizaron las muestras de

plasma con el kit ELISA S1275 (Bachem/Peninsula Laboratories) "Octreotide - EIA Kit, Host : Rabbit, High Sensitivity", adaptado para el análisis de OCT en plasma con EDTA de rata.

En la Figura 7 se muestran los perfiles farmacocinéticos 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 del día 14 al día 35.

Ejemplo 15: Estudio 2 farmacocinético in vivo de formulaciones que comprenden octreótido

Se prepararon preformulaciones líquidas (5 g) que comprenden fosfolípido, GDO, cosolventes y octreótido tal como se describió en el Ejemplo 14. Se proporcionan las composiciones de formulación en la Tabla 9. Las formulaciones OCT-2 y OCT-4 no son de acuerdo con la invención.

Tabla 9. Composición de preformulaciones líquidas que comprenden fosfolípido, GDO, cosolventes y OCT (% en peso)

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

Se inyectaron las formulaciones de la Tabla 9 en forma 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 recolectaron muestras de sangre para farmacocinética antes de la dosis y 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 después de la dosis. En el Ejemplo 14 se describen el procedimiento de recolección de muestras y el bioensayo.

En la Figura 8 se muestran los perfiles farmacocinéticos 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 del día 14 al día 28. La variación de las concentraciones en plasma medidas en momentos más lejanos en el tiempo después de 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 base libre OCT/ml.

Un hallazgo interesante y notable que se encontró en el estudio 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 no presentaron matriz de depósito en absoluto. Esto indica diferencias en la cinética de degradación *in vivo* de la matriz lipídica y apoya los datos farmacocinéticos de momentos más lejanos en el tiempo después de la inyección, en los que las formulaciones basadas en DOPE presentaron niveles en plasma más elevados y menos variables.

Ejemplo 16: Estudio 3 farmacocinético in vivo de formulaciones que comprenden octreótido

Se prepararon preformulaciones líquidas (5 g) que comprenden fosfolípido, GDO, cosolventes y octreótido tal como se describió en el Ejemplo 14. En la Tabla 10 se proveen las composiciones de la formulación final.

Tabla 10. 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.

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 10 en forma subcutánea a ratas Sprague-Dawley macho en un volumen de dosis de 0,2 ml/kg (4 mg base libre OCT/kg). Se recolectaron muestras de sangre para farmacocinética antes de

la dosis y 1 hora, 6 horas, 1 día, 4 días, 6 días, 8 días, 12 días, 14 días, 19 días, 21 días y 28 días después de la dosis. En el Ejemplo 14 se describen el procedimiento de recolección de muestras y el bioensayo.

En la Figura 9 se muestran los perfiles farmacocinéticos obtenidos que demuestran una liberación sostenida de OCT durante al menos 28 días para todas las formulaciones. Se observó 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 17: Formulaciones que comprenden DOPE, GDO, EtOH, PG y agonistas del receptor de GLP-1

Se prepararon preformulaciones líquidas (2 g) que comprenden DOPE y GDO pensando la cantidad necesaria del respectivo componente lipídico en viales de 2 ml (2R) y la posterior adición de la cantidad necesaria de EtOH y PG. Las muestras se mezclaron con rodillo a 40 °C hasta obtener las soluciones líquidas homogéneas. Después de dejarse enfriar a temperatura ambiente, se añadió exenatida (EXT) y liraglutida (LIR), respectivamente, a las formulaciones para proporcionar una concentración final de aproximadamente 10 mg del agonista del receptor de GLP-1/ml. Las composiciones de las muestras finales se proporcionan en la Tabla 11.

Tabla 11. Composición de preformulación líquida que comprende DOPE, GDO, EtOH, PG y EXT o LIR (% en peso). La concentración de EXT/LIR corresponde a aproximadamente 10 mg de péptidos/ml.

EXT	LIR	DOPE	GDO	EtOH	PG
1,25	-	39,92	40,19	8,90	9,73
-	1,25	39,40	39,32	10,02	10,01

Ejemplo 18: 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 pesando las cantidades necesarias de los respectivos componentes líquidos en viales de 3 ml (2R) y la posterior adición de EtOH a una concentración total del 10 % en peso. La relación en peso de los lípidos en las diferentes muestras se encontró en el intervalo 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). Después de que se enfriaran a temperatura ambiente, se observó que las formulaciones eran líquidos homogéneos de baja viscosidad. Después, 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 jeringuillas de 1 ml Luer-Lock y agujas 23G descartables. Las formulaciones se inyectaron fácilmente con agujas de 23G. 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 medidas de robustez.

Las medidas de robustez cristalina líquida fueron realizadas con el analizador TA.XT plus Texture Analyzer (Stable Micro Systems Ltd., RU) equipado con una aguja inoxidable de 2 mm de espesor. Se registró la dependencia de fuerza en función de distancia al 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 10 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 mecánicamente potentes en comparación con los geles LC a base de SPC. Este resultado es coherente con la mayor resistencia a la erosión inducida por tensioactivos ejemplificada en el Ejemplo 1. La mayor robustez mecánica de las formulaciones basadas en DOPE en comparación con las formulaciones basadas en SPC puede también ser una razón de la diferencia de rendimiento *in vivo* entre los tipos de formulación, tal como se describe en los Ejemplos 13-15.

Ejemplo 19: Preformulaciones líquidas que comprenden fosfolípido, diacilglicerol y acetato de goserelina

Se prepararon preformulaciones líquidas (2 g) que comprenden DOPE, SPC y GDO pensando la cantidad necesaria del respectivo componente lipídico en viales de 2 ml (2R) y la posterior adición de la cantidad necesaria de cosolvente. Las muestras se mezclaron con rodillo a 40 °C hasta obtener las soluciones líquidas homogéneas. Después de dejarse enfriar a temperatura ambiente, se añadió acetato de goserelina (GOS) a las formulaciones en la concentración final indicada en la Tabla 12.

ES 2 645 345 T3

Tabla 12. Composición líquida de preformulaciones que comprenden DOPE, SPC, GDO, cosolvente y GOS (% en peso).

GOS	DOPE	SPC	GDO	EtOH	PG	WFI*
1,50	44,25	-	44,25	10,00	-	-
2,70	43,65	-	43,65	10,00	-	-
1,50	48,68	-	39,82	10,00	-	-
2,70	48,02	-	39,28	10,00	-	-
1,50	39,82	4,43	44,25	10,00	-	-
1,50	35,40	8,85	44,25	10,00	-	-
1,50	41,75	-	41,75	7,50	7,50	-
2,70	41,15	-	41,15	7,50	7,50	-
1,50	39,25	-	39,25	10,00	10,00	-
2,70	38,65	-	38,65	10,00	10,00	-
1,50	40,25	-	40,25	12,00	-	6,00
2,70	39,65	-	39,65	12,00	-	6,00

REIVINDICACIONES

1. Una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad, cristalina líquida de:
- 5 a. al menos un diacilglicerol y/o al menos un tocoferol;
 b. al menos un componente de 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, que tienen cada una independientemente de 16 a 20 carbonos, en las 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 de fosfolípido b) comprende más del 50 % de fosfatidiletanolamina (PE);
 c. al menos un disolvente biocompatible, orgánico, de baja viscosidad que contiene oxígeno;
- que tiene una relación de a) a b) de entre 80:20 y 20:80 en peso;
 en la que al menos opcionalmente un agente bioactivo se disuelve o se dispersa en una mezcla de baja viscosidad;
 en la que la preformulación tiene una viscosidad de 0,1 a 5000 mPas a 20 °C;
 y en la que la preformulación forma, o es capaz de formar, al menos una estructura de fase no lamelar tras el
 20 contacto con un fluido acuoso.
2. Una preformulación como se reivindica en la reivindicación 1 en la que dicha estructura de fase cristalina líquida es una estructura de fase hexagonal invertida o una estructura de fase cúbica invertida o mezclas de las mismas, tal como estructura de fase cristalina H₂ o I₂, o mezclas de las mismas.
- 25 3. Una preformulación como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 en la que el componente de diacilglicerol comprende un grupo de cabeza polar y grupos de cola no polares y en la que los grupos de cola no polares cada uno independientemente consiste esencialmente en grupos C18 insaturados.
- 30 4. Una preformulación como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en la que el componente a) consiste esencialmente en un tocoferol; o en la que el componente a) consiste esencialmente en una mezcla de dioleato de glicerol (GDO) y tocoferol.
- 35 5. Una preformulación como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la que el componente b) se selecciona entre fosfatidiletanolaminas, o mezclas de fosfatidiletanolaminas con al menos uno seleccionado entre fosfatidilcolinas, fosfatidilinositoles y esfingomielinas, preferentemente fosfatidilcolinas, tales como PC de soja (SPC) y/o dioleil fosfatidilcolina (DOPC).
- 40 6. Una preformulación como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 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 mucho más preferentemente, esencialmente el 100 % de PE.
- 45 7. Una preformulación como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la que el componente fosfolípido b) comprende un fosfolípido que tiene grupos de cabeza polar que consisten esencialmente en un 100 % de fosfatidiletanolamina.
- 50 8. Una preformulación como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la que el componente fosfolípido b) comprende adicionalmente al menos un fosfolípido que tiene
- i. grupos de cabeza polar que comprenden al menos un 90 % de fosfatidilcolina, y
 ii. dos cadenas de acilo, teniendo cada una independientemente de 16 a 20 carbonos, en las 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;
- 55 9. Una preformulación como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la que dicho 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.
- 60 10. Una preformulación como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la que el componente b) comprende aproximadamente el 70 % de PE y aproximadamente el 30 % de PC, más preferentemente, aproximadamente el 80 % de PE y aproximadamente el 20 % de PC, y mucho más preferentemente, aproximadamente el 90 % de PE y aproximadamente el 10 % de PC.
- 65 11. Una preformulación como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 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.

12. Una preformulación como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que tiene una solución molecular, estructura de fase L₂ y/o L₃.
- 5 13. Una preformulación como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que tiene al menos uno de:
- i) una relación de a) con respecto a b) de entre 40:60 a 60:40 en peso; y/o
 - ii) al menos un 15 % del componente a) en peso de los componentes a) + b) + c); y/o
 - iii) al menos un 15 % del componente b) en peso de los componentes a) + b) + c); y/o
 - iv) del 2 al 40 % del componente c) en peso de los componentes a) + b) + c).
- 10 14. Una preformulación como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en la que el componente c) se selecciona entre alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, amidas, sulfóxidos y mezclas de los mismos, incluyendo dimetilsulfóxido (DMSO), etanol, N-metil-pirrolidona (NMP), o mezclas de NMP y etanol.
- 15 15. Una preformulación como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 que comprende adicionalmente al menos uno de:
- i) hasta el 10 % en peso de a)+ b) de un anfifilo cargado aniónico; y/o
 - ii) el 0,1-10 % en peso de dicho agente activo en peso de los componentes a) + b) + c).
- 20 16. Una preformulación como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 que comprende adicionalmente:
- hasta el 20 % en peso de al menos un disolvente polar d) en peso de los componentes a) + b) + c) + d); en la que el componente d) está presente en una cantidad del 1,2 al 20 % en peso, preferentemente del 2 al 20 % en peso, más preferentemente del 5-18 % en peso, mucho más preferentemente del 8-15 % en peso de la preformulación;
 - 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 17. Una preformulación como se reivindica en la reivindicación 16 en la que el componente d) comprende o consiste en agua o propilenglicol o mezclas de los mismos.
- 30 18. Una preformulación como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 16 o 17 en la que el componente c) comprende al menos un disolvente orgánico, biocompatible, monoalcohólico, preferentemente al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en etanol, propanol, isopropanol o mezclas de los mismos, más preferentemente etanol; o en la que el componente c) comprende NMP o mezclas de NMP y etanol.
- 35 19. Una preformulación como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18 en la que los componentes c) y d) combinados están presentes en un nivel total menor o igual al 40 % en peso, preferentemente al 30 % en peso, más preferentemente al 25 % en peso, por ejemplo, en el intervalo del 15-20 % en peso.
- 40 20. Una preformulación como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 en la que dicho agente activo se selecciona entre fármacos tales como fármacos de molécula pequeña hidrofílicos, fármacos de molécula pequeña lipofílicos, fármacos de molécula pequeña anfifílicos, péptidos, proteínas, oligonucleótidos y mezclas de los mismos, antígenos, nutrientes, cosméticos, fragancias, aromatizantes, agentes de diagnóstico, vitaminas, complementos dietéticos y mezclas de los mismos
- 45 21. Una preformulación como se reivindica en la reivindicación 20 en la que dicho fármaco se selecciona entre:
- agonistas opioides tales como buprenorfina y fentanilo;
 - agonistas de GnRH tales como buserelina, deslorelina, goserelina, leuprorelina/leuprolida, nafarelina y triptorelina;
 - 55 antagonistas de GnRH tales como cetrorelix, ganirelix, abarelix, degarelix;
 - somatostatinas tales como SST-14 y SST-28;
 - agonistas del receptor de somatostatina (SSTR) tales como octreótido, lanreótido, vapreótido y pasireótido;
 - agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) tales como GLP-1(7-37), GLP-1(7-36)amida), liraglutida, exenatida y lixisenatida (AVE0010)), y
 - 60 agonistas del péptido similar al glucagón 2 tales como ZP1846;
 - y mezclas de los mismos.
22. Una preformulación como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 que es administrable mediante inyección, pulverización, inmersión, aclarado, aplicación desde una almohadilla o rodillo de bola, pintura, goteo, pulverización en aerosol o pulverización por bomba.
- 65

23. Una preformulación inyectable como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 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 entre leuprolida, octreótido, GLP-1, buprenorfina, fentanilo, pasireótido y goserelina.

5 24. Una preformulación como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 excluyendo las preformulaciones que se enumeran a continuación:

Preformulación n.º	Agente activo	Nivel de agente activo	DOPE	SPC	GDO	EtOH	PG
26	Clorhidrato de octreótido	3,62	43,19		43,19	10,00	
27	Clorhidrato de octreótido	5,43	42,29		42,29	10,00	
28	Pamoato de pasireótido	4,77	38,50		38,76	8,58	9,39
OCT-1	Clorhidrato de octreótido	5,43	42,29		42,29	10,00	
OCT-3	Clorhidrato de octreótido	2,40	43,80		43,80	10,00	
OCT-5	Clorhidrato de octreótido	2,39	35,04		52,57	10,00	
OCT-6	Clorhidrato de octreótido	2,39	52,27		35,04	10,00	
OCT-7	Clorhidrato de octreótido	2,39	39,43	4,37	43,81	10,00	
OCT-8	Clorhidrato de octreótido	2,39	35,05	8,75	43,81	10,00	

10 en la que DOPE es dioleoilfosfatidiletanolamina, GDO es dioleato de glicerol, SPC es fosfatidilcolina de soja, EtOH es etanol, PG es propilenglicol, y todas las cifras son % en peso de la composición total.

15 25. Una preformulación como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para su uso en el tratamiento en un ser humano o animal no humano de una afección seleccionada entre infección bacteriana, infección micótica, dolores en la piel, afecciones oculares, dolores genitales, infecciones y afecciones en las uñas de las manos y/o pies, mareos en viajes, adicción incluyendo la adicción a la nicotina, infección periodontal, conjuntivitis, glaucoma y deficiencia o desequilibrio hormonal; o para la profilaxis contra al menos una afección seleccionada entre infección durante intervención quirúrgica, infección durante implantes, quemaduras solares, infección en zonas de quemaduras, cortes o abrasiones, infecciones bucales, infecciones genitales e infecciones resultado de la exposición a agentes infecciosos.

20

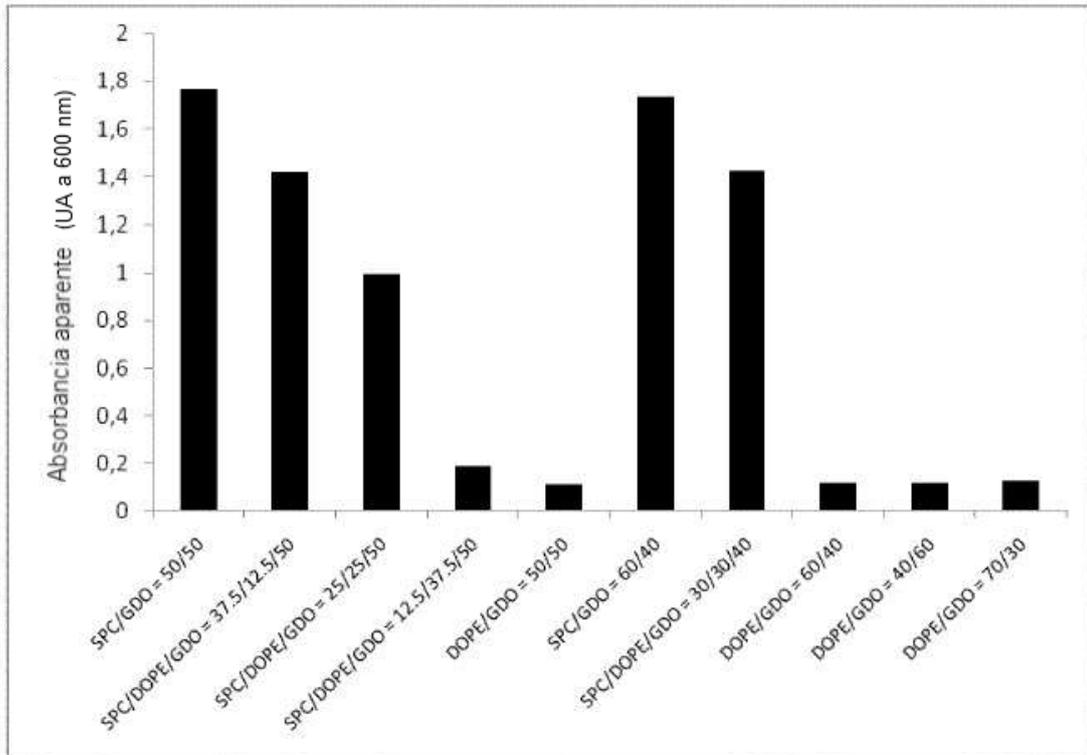


Figura 1: Absorbancia aparente (turbidez) de la fase acuosa medida a 600 nm para geles con las composiciones lipídicas indicadas (% en peso) incubadas en tauroclorato de sodio al 0,1 % en peso (NaTC). Los geles se incubaron a 37 °C durante 6 horas con agitación moderada (150 rpm). Véase también la Tabla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

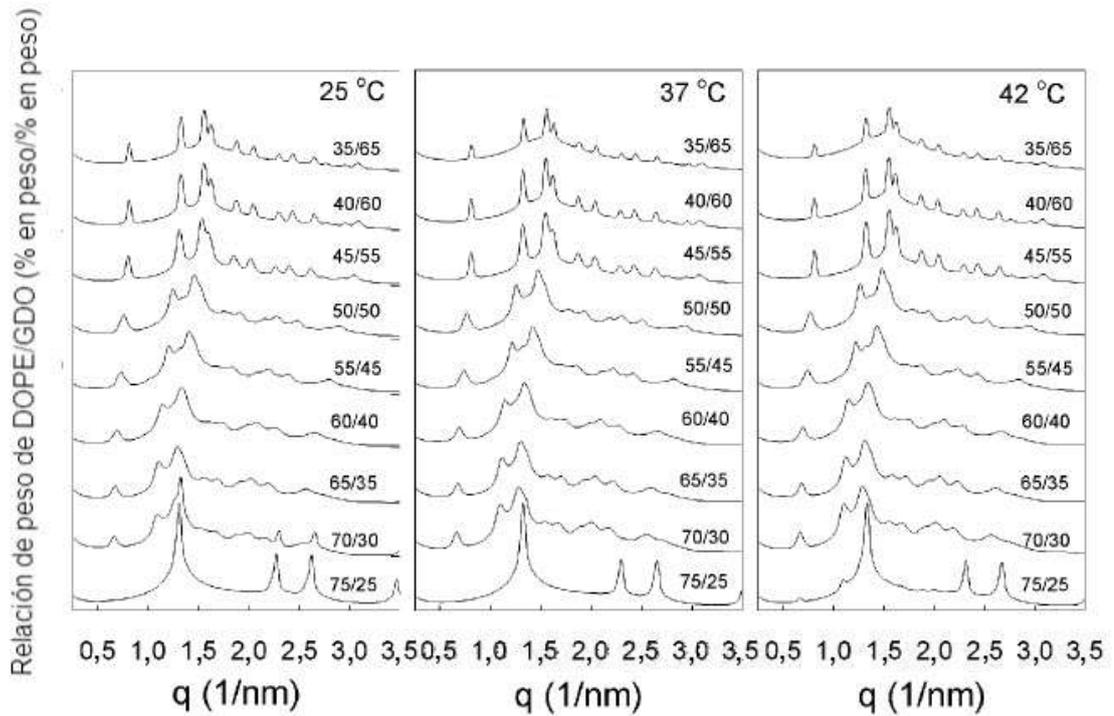


Figura 2: Patrones de difracción de rayos X de mezclas de DOPE/GDO completamente hidratadas en solución salina a 25, 37 y 42 °C entre las relaciones en peso de DOPE/GDO de 75/25 y 35/65, como se indica en la figura. Las posiciones relativas de los picos de difracción indican que la estructura cristalina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

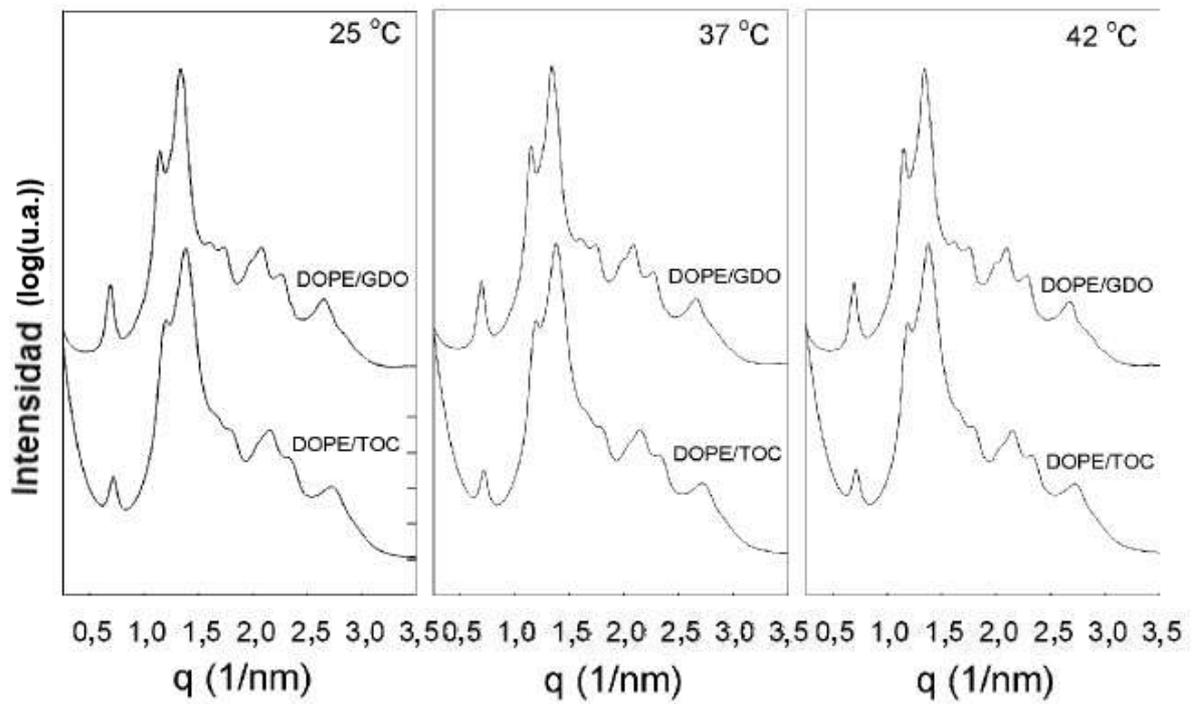


Figura 3: Patrones de difracción de rayos X de mezclas de DOPE/GDO (60/40 en peso) y DOPE/TOC (60/40 en peso) completamente hidratadas en solución salina a 25, 37 y 42 °C. Las posiciones relativas de los picos de difracción indican que existe la misma estructura cristalina líquida invertida, micelar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

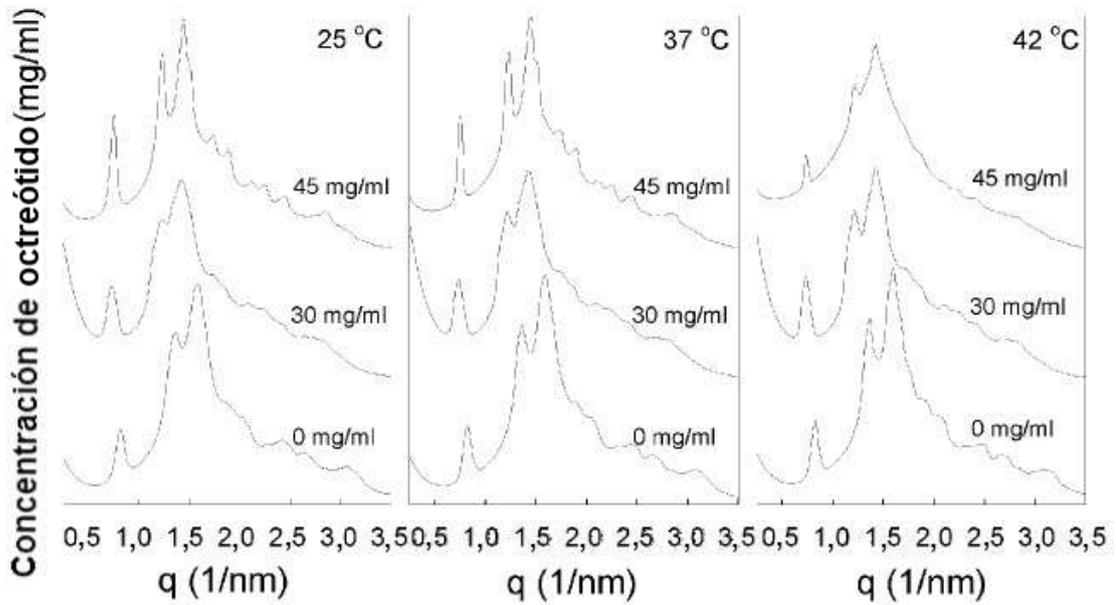


Figura 4: Patrones de difracción de rayos X de las mezclas de DOPE/GDO (50/50 en peso) completamente hidratadas (en solución salina (NaCl al 0,9 % p/v)) que incluyen octreótido a 25, 37 y 42 °C. La concentración de octreótido en la formulación lipídica respectiva se indica en la figura. Las posiciones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

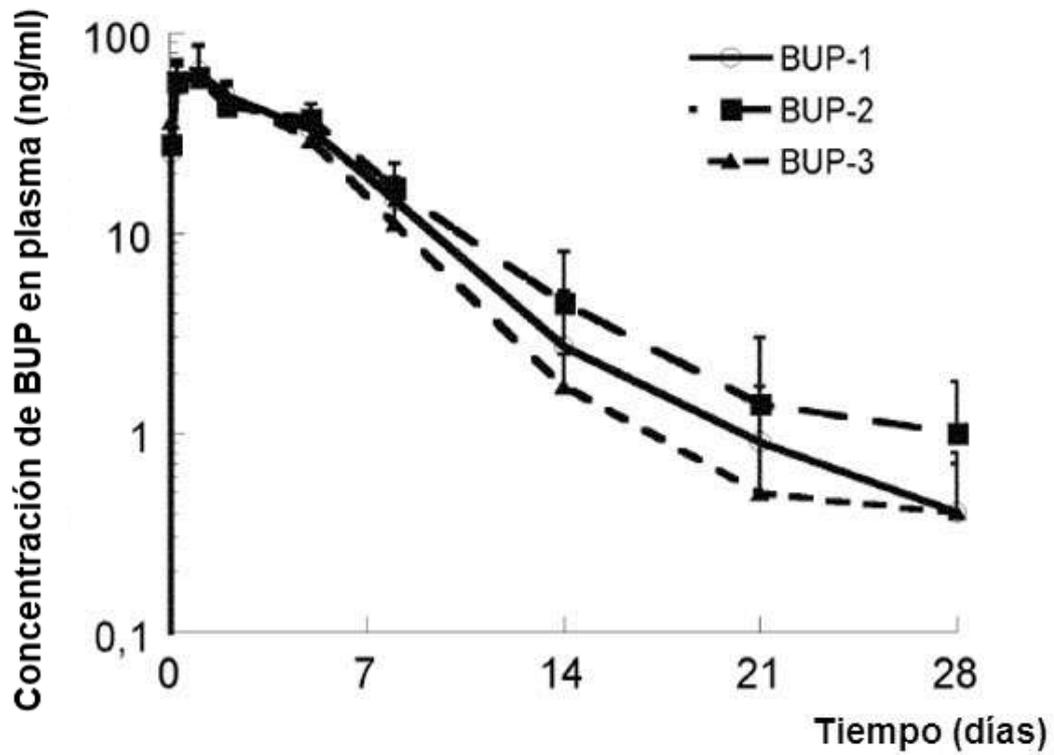


Figura 5: Perfil farmacocinético in vivo de la buprenorfina después de la administración subcutánea de tres formulaciones de la invención a ratas. Las barras de error indican la desviación típica ($n = 6$). Se proporcionan las composiciones de formulación en el Ejemplo 12.

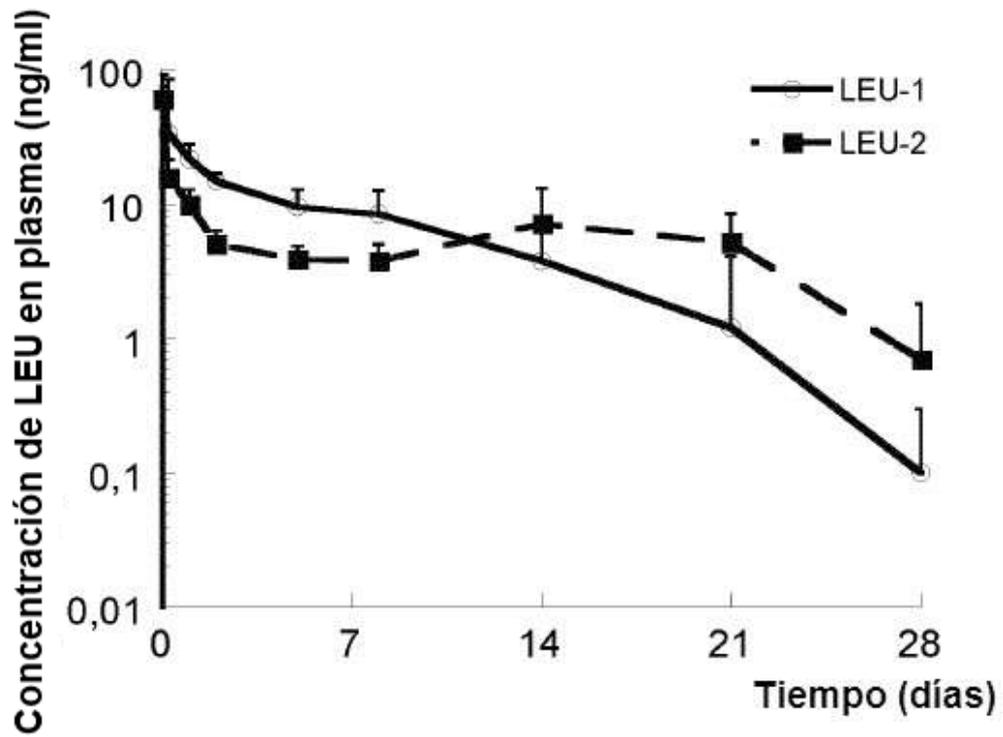


Figura 6: Perfil farmacocinético in vivo de leuprolida (LEU) después de la administración subcutánea a las ratas. Las barras de error indican la desviación típica (n = 8). Se proporcionan las composiciones de formulación en el Ejemplo 13.

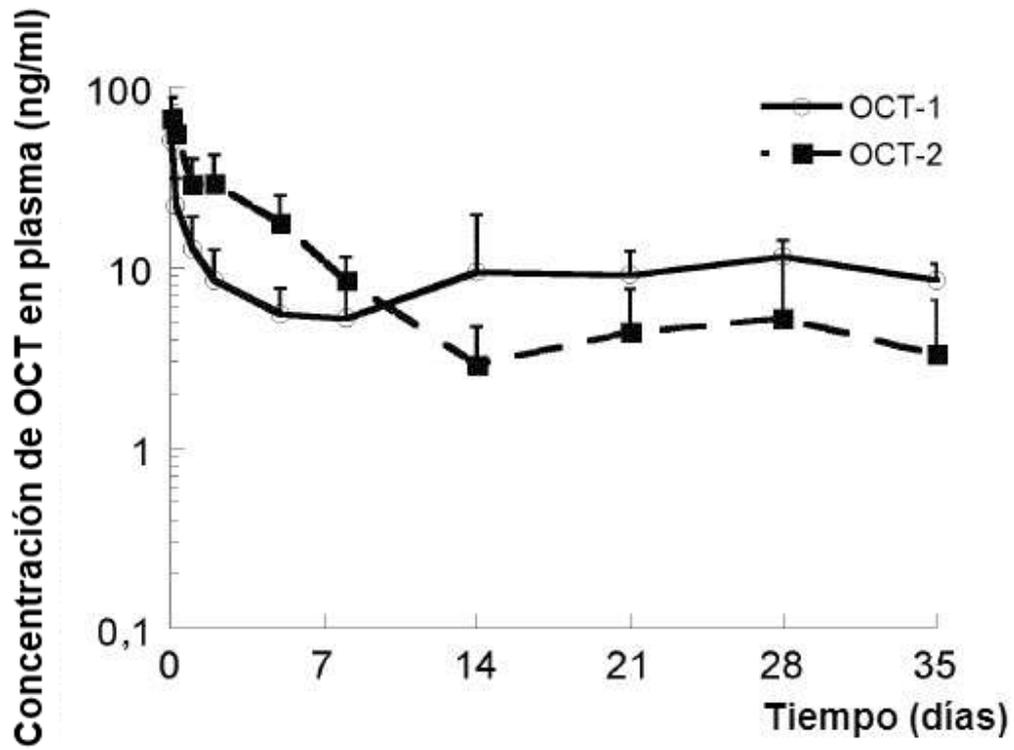


Figura 7: Perfil farmacocinético in vivo de octreótido (OCT) después de la administración subcutánea a las ratas. Las barras de error indican la desviación típica ($n = 6$). Se proporcionan las composiciones de formulación en el Ejemplo 14.

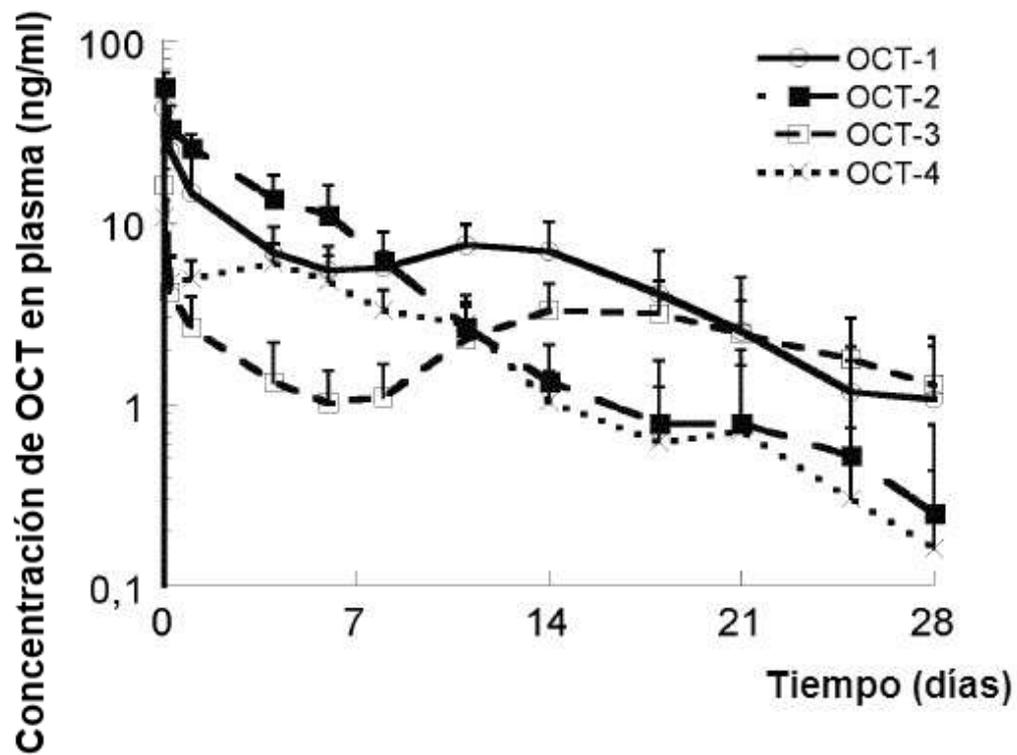


Figura 8: Perfil farmacocinético in vivo de octreótido (OCT) después de la administración subcutánea a las ratas. Las barras de error indican la desviación típica (n = 6). Se proporcionan las composiciones de formulación en el Ejemplo 15.

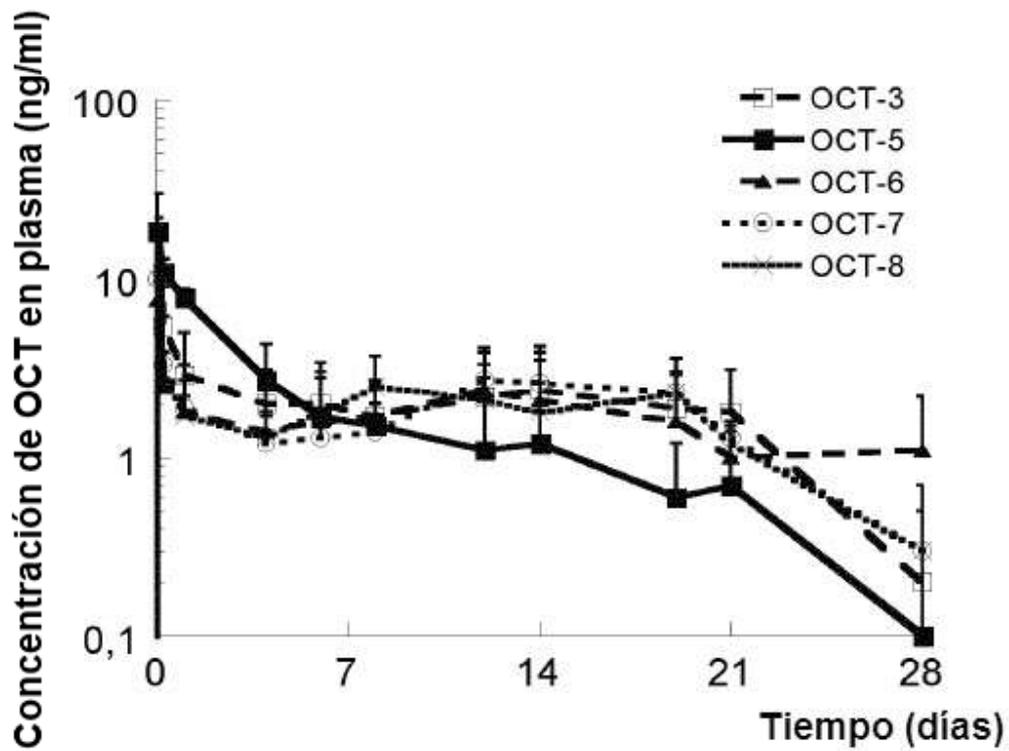
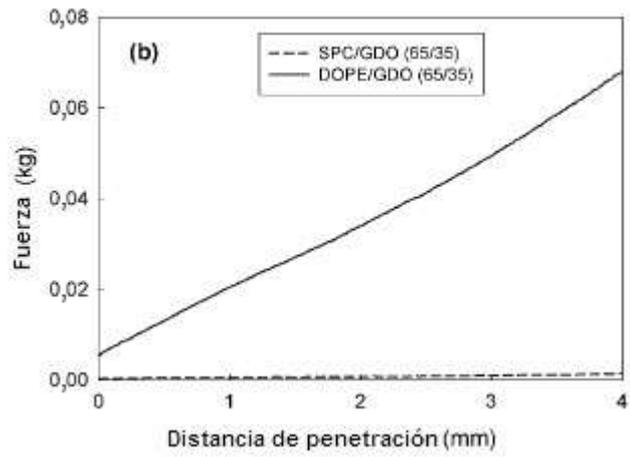
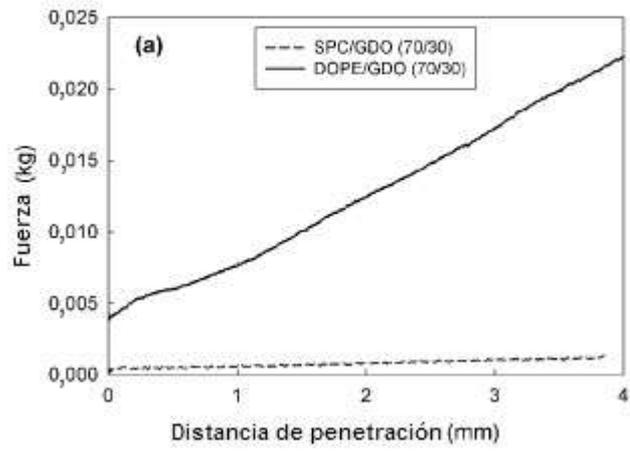
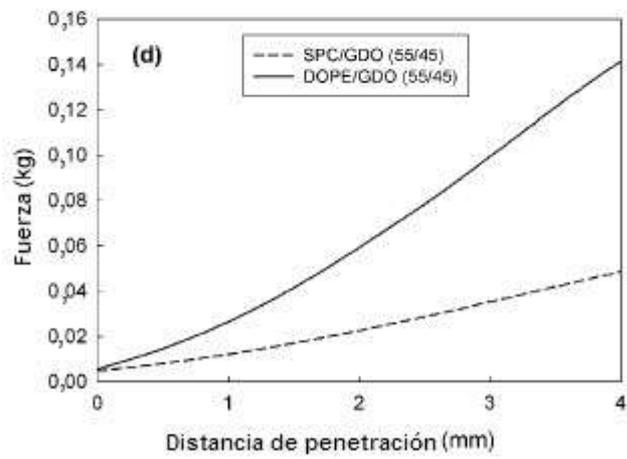
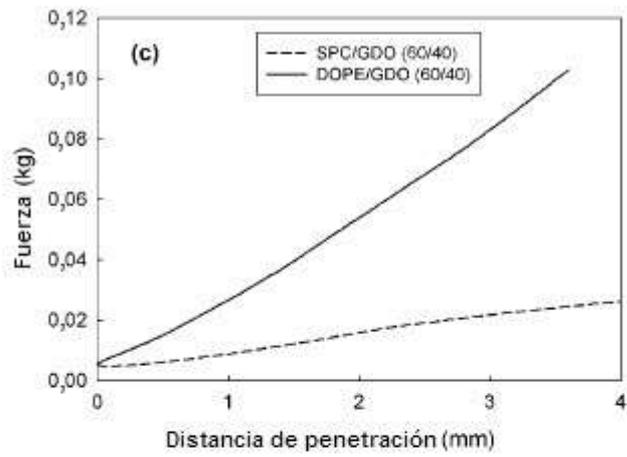


Figura 9: Perfil farmacocinético in vivo de octreótido (OCT) después de la administración subcutánea a las ratas. Las barras de error indican la desviación típica ($n = 6$). Se proporcionan las composiciones de formulación en el Ejemplo 16.





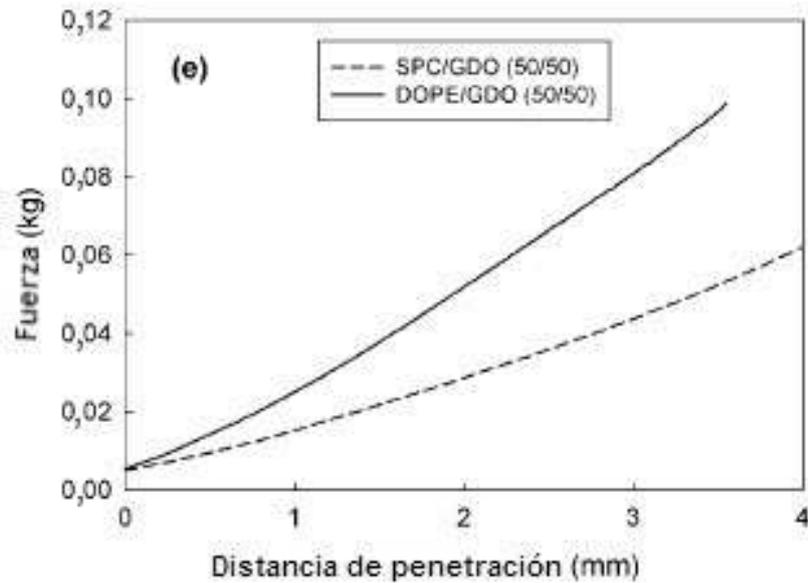


Figura 10: Una comparación de la robustez mecánica de los geles cristalinolíquidos formados por las mezclas de DOPE/GDO y SPC/GDO en solución acuosa (PBS, pH 7,4). Se investigaron y compararon las siguientes relaciones en peso de fosfolípido/GDO: 70:30 (a), 65:35 (b), 60:40 (c), 55:45 (d) y 50:50 (e).