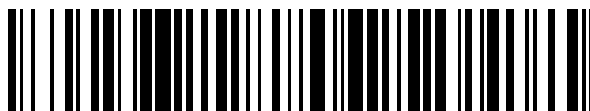


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 854**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.08.2008** **PCT/GB2008/002857**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.02.2009** **WO09024795**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2008** **E 08788417 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018** **EP 2194969**

54 Título: **Formulaciones de lípidos que contienen ácido**

30 Prioridad:

22.08.2007 GB 0716385

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.04.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

NISTOR, CATALIN;
JOHNSON, MARKUS y
TIBERG, FREDRIK

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

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

ES 2 708 854 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 lípidos que contienen ácido

La presente invención se refiere a precursores de formulación (preformulaciones) para las composiciones de generación *in situ* para la liberación controlada de agentes activos peptídicos tales como el péptido-1 semejante a Glucagón (GLP-1) y/o análogos del mismo, y métodos de tratamiento con tales formulaciones. En particular, la invención se refiere a preformulaciones de carga alta de componentes anfífilos y al menos un agente activo de GLP-1 o análogos para aplicación parenteral, que sufren transición de fase por exposición a fluidos acuosos, tales como fluidos corporales, formando con ello una matriz de liberación controlada.

Muchos agentes bioactivos, con inclusión de productos farmacéuticos, nutrientes, vitaminas etc. tienen una "ventana funcional". Es decir, que existe un intervalo de concentraciones en el cual puede observarse que estos agentes proporcionan cierto efecto biológico. En los casos en que la concentración en la parte apropiada del cuerpo (v. g. localmente o como se demuestra por concentración en suero) cae por debajo de cierto nivel, no puede atribuirse efecto beneficio alguno al agente. Análogamente, existe generalmente un nivel superior de concentración por encima del cual no se deriva beneficio adicional alguno por aumento de la concentración. En algunos casos, el aumento de la concentración por encima de un nivel particular da como resultado efectos indeseables o incluso peligrosos.

Algunos agentes bioactivos tienen una semivida biológica larga y/o una ventana funcional amplia, y por tanto pueden administrarse ocasionalmente, manteniendo una concentración biológica funcional a lo largo de un período de tiempo sustancial (v. g. 6 h a varios días). En otros casos, la velocidad de aclaramiento es alta y/o la ventana funcional es estrecha y por tanto para mantener una concentración biológica dentro de esta ventana se requieren dosis regulares (o incluso continuas) de una pequeña cantidad. Esto puede ser particularmente difícil en los casos en que son deseables o necesarias vías de administración no orales (v. g. administración parenteral), dado que la autoadministración puede ser difícil y causar por tanto molestia y/o un cumplimiento deficiente. En tales casos sería ventajoso que una sola administración proporcionara el agente activo a un nivel terapéutico a lo largo de todo el período durante el cual es necesaria la actividad.

Existe un potencial enorme en el uso de péptidos (con inclusión de proteínas) para el tratamiento de diversos estados de enfermedad, así como en la profilaxis y la mejora del estado general de salud y bienestar de los individuos. Sin embargo, la eficiencia de los agentes peptídicos administrados está limitada generalmente debido a una biodisponibilidad deficiente, que está causada a su vez por la degradación rápida de péptidos y proteínas en los fluidos biológicos. Esto aumenta la dosis que tiene que administrarse, y en muchos casos restringe las vías eficaces de administración. Estos efectos se ven incrementados ulteriormente por la permeabilidad, a menudo limitada, de péptidos y proteínas a través de las membranas biológicas.

Los péptidos y proteínas que se administran al cuerpo de los mamíferos (v. g. por vía oral, intramuscular, etc.) están sujetos a degradación por diversas enzimas proteolíticas y sistemas presentes en todo el cuerpo. Sitios bien conocidos de actividad de las peptidasas incluyen el estómago (v. g. pepsina), y el tracto intestinal (v. g. tripsina, quimotripsina, y otras) pero otras peptidasas (v. g. las carboxipeptidasas A, B & C) se encuentran en todo el cuerpo. Después de la administración oral, la degradación gástrica e intestinal reduce la cantidad de péptido o proteína que podría absorberse potencialmente a través del revestimiento interior de la superficie intestinal y disminuir con ello su biodisponibilidad. Análogamente, los péptidos y proteínas libres en el torrente sanguíneo de los mamíferos se ven sometidos también a degradación enzimática (v. g. por carboxipeptidasas plasmáticas, etc.).

Existen muchos agentes activos basados en péptidos, algunos de los cuales se exponen a continuación. Entre estos, uno de particular interés es GLP-1.

El péptido semejante a glucagón (GLP)-1 es una hormona glucorreguladora potente que es liberada por las células intestinales L en la circulación en respuesta a la ingestión de nutrientes y estímulos neurales y endocrinos. Estructuralmente, el precursor de GLP-1 (precursor de las formas activas) es un péptido de 37 aminoácidos con un PM de 4,2 kilodaltons, que tiene una secuencia altamente conservada entre diferentes especies. Después de la escisión posterior a la traducción de los 6 primeros aminoácidos del precursor, se generan dos formas activas equipotentes de GLP-1 ((7-37) y (7-36)amida). GLP-1 está implicado en la modificación de la homeostasis de la glucosa por acciones que incluyen potenciación de la secreción de insulina estimulada por la glucosa y biosíntesis y supresión de la secreción de glucagón, vaciado gástrico, e ingesta de alimento. Las capacidades de GLP-1 para estimular la secreción de insulina e inhibir la liberación de glucagón son dependientes de la glucosa; así, el riesgo de hipoglucemia con la administración de GLP-1 es bajo. GLP-1 aumenta también la masa de células beta en modelos preclínicos de diabetes por mecanismos que incluyen estimulación de la proliferación y neogénesis de las células beta e inhibición de la apoptosis de las células beta. Estudios tanto en animales como en humanos indican que GLP-1 puede desempeñar también un papel protector en el sistema cardiovascular.

Las acciones combinadas de GLP-1 han generado un interés sustancial en la utilización de este péptido como agente terapéutico para el tratamiento de enfermedades metabólicas, con inclusión de diabetes tipo II y obesidad.

Sin embargo, el potencial terapéutico del GLP-1 nativo está limitado por su semivida plasmática muy corta (inferior a 2 minutos). Esto es debido tanto a la rápida desactivación por la enzima proteolítica dipeptidil-peptidasa (DPP)-IV como al rápido aclaramiento renal. Por consiguiente, se han desarrollado análogos de GLP-1 de acción prolongada, resistentes a DPP-IV para uso clínico, que incluyen exenatida (*Byetta*, Amylin-Lilly), liraglutida (Novo Nordisk), CJC-1131 (ConjuChem), AVE010 (Zealand Pharma - Sanofi-Aventis), LY548806 (Lilly), TH-0318 (TheraTechnologies), BIM 51077 (Ipsen-Roche). Todos estos son productos para administración una o dos veces al día; un producto de exenatida de liberación controlada (una semana) (*Exenatida LAR* Alkermes-Amylin-Lilly) se encuentra actualmente en fase de investigación clínica. Estos miméticos de GLP-1 se fijan a los receptores de GLP-1 con afinidad similar o superior y producen acciones biológicas idénticas a las de GLP-1 nativo, pero son resistentes a la desactivación mediada por DPP-IV y al aclaramiento renal. Estos compuestos son capaces de ejercer una actividad similar a GLP-1 más prolongada durante periodos de tiempo más largos *in vivo*. Un enfoque terapéutico alternativo para prolongar la acción del GLP-1 nativo es inhibir la actividad de DPP-IV, evitando con ello la degradación de GLP-1. Varios agentes activos por vía oral que inhiben la actividad de DPP-IV están siendo evaluados también para el tratamiento de la diabetes tipo II.

Las estructuras y secuencias de GLP-1 y algunos análogos conocidos se muestran a continuación comenzando con dos formas equipotentes que existen naturalmente. Se utiliza un sistema directo para describir los fragmentos y análogos de GLP-1. Por ejemplo, Arg³⁴-GLP-1 (7-37) designa un análogo de GLP-1 que se deriva formalmente del precursor de GLP-1 por delección de los residuos de aminoácidos números 1 a 6 y sustitución del residuo de aminoácido que existe naturalmente en la posición 34 (Lys) por Arg.

GLP-1(7-37) nativo (humano):

His⁷-Ala-Glu-Gly¹⁰-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp¹⁵-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu²⁰-Glu-Gly-Gln-
Ala-Ala²⁵-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala³⁰-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly³⁷

Nativo (humano):

GLP-1(7-36)amida

NovoNordisk (Liraglutida)

Arg³⁴Lys²⁶-(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoílo))) -GLP-1(7-37)

ConjuChem (CJC-1131)

D-Ala⁸Lys³⁷-(2-(2-(2-maleimidopropionamido(etoxi)etoxi)acetamida))-GLP-1(7-37)

Sanofi-Aventis/Zeland (AVE-010 (ZP10))

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-
Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-
Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys

Eli Lilly (Exenatida)

His⁷-Gly-Glu-Gly¹⁰-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp¹⁵-Leu-Ser-Lys-Gln-Met²⁰-Glu-Glu-Glu-
Ala-Val²⁵-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu³⁰-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro³⁷-Ser-Ser-Gly-
Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Amida

Como se utiliza en esta memoria, "GLP-1 nativo" indica GLP-1 (7-37) humano y/o GLP-1 (7-36)amida humano, y los términos "Liraglutida", "CJC-1131", "AVE-010", "exenatida" se utilizan para indicar los principios activos respectivos arriba indicados, con inclusión de sus sales, Esteres y derivados fisiológicamente aceptables donde el contexto lo permite. Todos estos, con inclusión de las secuencias de GLP-1 nativo están incluidos en el término "análogos de GLP-1" como se utiliza en esta memoria. Otros análogos de GLP-1 adecuados se describen en v. g. Knudsen et al. J. Med. Chem. 2000, 43, 1664-1669; Knudsen J. Med. Chem. 2004, 47, 4128-4134; Hui et al. Diabetes Metab. Res. Rev. 2005, 21, 313-331 y Holz and Chepurny Curr. Med. Chem. 2003, 10, 2471-2483. Estas citas se incorporan aquí por referencia en sus totalidades, y aunque en esta memoria se hace referencia a pasajes específicos, todas las secuencias análogas de GLP-1 y todos los agonistas del receptor de GLP-1 a los que se hace referencia en cualquiera de estos documentos son adecuados para uso en la presente invención. El término agonistas del receptor de GLP-1 al que se hace referencia en esta memoria incluye todos los análogos de GLP-1 como se han descrito arriba y en las referencias citadas anteriormente.

Con respecto a la administración, las afecciones tales como la diabetes tipo II son progresivas, y cualquier régimen de tratamiento implicará típicamente una terapia continua a largo plazo, durante periodos de meses o años. Las terapias de GLP-1 disponibles actualmente son típicamente inyectables, requiriendo la administración alrededor de

dos veces al día durante todo el periodo de tratamiento. Éste se realizará generalmente por autoadministración del paciente. Dado que la inyección frecuente durante un período largo no es una estrategia de administración óptima, existe claramente campo para que los usuarios de GLP-1 se beneficien de formulaciones sostenidas de acción prolongada, que podrían administrarse con frecuencia mucho menor.

El único producto de GLP-1 de acción prolongada que se sabe se halla en desarrollo es Exenatida LAR, desarrollado con la colaboración de Alkermes, Amylin y Lilly. Éste utiliza el sistema de suministro Alkermes Medisorb® constituido por microesferas de polímeros biodegradables. El sistema de liberación comprende una formulación de microesferas polímeras de poli(DL- lactida) (PDLL) suspendida en agua, que atrapa el análogo de GLP-1 exenatida. El nivel de carga de exenatida en la Exenatida LAR es típicamente 0.8 a 2 mg por dosis administrada semanalmente. Evidentemente, dado que los pacientes sometidos a tratamiento con un agonista del receptor de GLP-1 requerirán típicamente tratamiento continuo durante muchos meses o años, un sistema de depósito que permitiera la carga y liberación controlada de una dosis mayor durante un periodo más largo ofrecería una ventaja considerable.

Las formulaciones de microesferas poliméricas tienen que administrarse generalmente por medio de una aguja de diámetro considerable, típicamente de calibre 20 o mayor. Esto es necesario como resultado de la naturaleza de los sistemas de dosificación poliméricos utilizados, que son típicamente suspensiones de poliméricos. Evidentemente, sería ventajoso proporcionar un sistema de viscosidad baja, tal como una solución homogénea, dispersión de partículas finas, o fase L₂, que pudiera administrarse fácilmente a través de una aguja estrecha, reduciendo así el malestar del paciente durante el procedimiento. En el caso de la diabetes tipo II, esta facilidad de administración es particularmente importante dado que la mayoría de los pacientes se encontrarán normalmente en un régimen de autoadministración. La disponibilidad de una formulación sostenida con una duración de unos días, pero cuya administración es lo suficientemente compleja para que la misma requiera tratamiento por un profesional de atención sanitaria no será una ventaja para todos los pacientes sometidos a autoadministración dos veces al día o una vez al día, y es probable que resulte más cara. La puesta a disposición de una formulación que asegure una duración suficientemente larga para justificar una visita a un profesional de atención sanitaria para la administración y/o una preparación que pueda ser autoadministrada, así como la reducción del tiempo de preparación de los profesionales de atención sanitaria o los pacientes antes de la administración son todos ellos problemas importantes.

Los polímeros poli-lactato, poli-glicolato y poli-lactato-co-glicolato utilizados típicamente para la degradación de formulaciones de liberación lenta, y que se utilizan en el único producto conocido de liberación sostenida de GLP-1, son también la causa de cierta irritación en al menos algunos pacientes. En particular, estos polímeros contienen típicamente cierta proporción de ácido acético como impureza, que puede irritar el punto de inyección después de la administración. Cuando el polímero se descompone ulteriormente, los productos de degradación son ácido láctico y ácido glicólico, con lo cual se causa una irritación adicional. Como resultado de los efectos combinados de la administración con aguja de calibre ancho y los contenidos irritantes, el malestar en el sitio de administración y la formación de tejido conectivo de cicatriz son mayores que lo deseable.

Desde el punto de vista del suministro de fármaco, las composiciones de depósito de polímero tienen generalmente la desventaja de aceptar solo cargas de fármaco relativamente bajas y tener un perfil de liberación "explosión/retraso". La naturaleza de la matriz polimérica, especialmente cuando se aplica en forma de solución o prepolímero, causa una explosión inicial de liberación de fármaco cuando se administra la composición por primera vez. Esto va seguido por un periodo de liberación lenta, mientras comienza la degradación de la matriz, seguido finalmente por un aumento en la velocidad de liberación hasta el perfil sostenido deseado. Este perfil de liberación explosión/retraso puede causar que la concentración del agente activo *in vivo* estalle por encima de la ventana funcional inmediatamente después de la administración, y descienda luego nuevamente hasta el fondo de la ventana funcional durante el periodo de retraso antes de alcanzar una concentración funcional sostenida durante cierto periodo de tiempo. Evidentemente, desde un punto de vista funcional y toxicológico este perfil de liberación explosión/retraso es indeseable y podría ser peligroso. El mismo puede limitar también la concentración de equilibrio que puede proporcionarse debido al riesgo de efectos adversos en el punto "pico". La presencia de una fase de retraso puede requerir además la dosificación suplementaria con inyecciones repetidas durante el periodo de inicio del tratamiento de depósito a fin de mantener una dosis terapéutica mientras las concentraciones de agente activo proporcionadas desde el depósito son subfuncionales.

Evidentemente, en el caso de los análogos de GLP-1, es importante que el periodo de "explosión" inmediatamente después de la administración, no sea tan pronunciado como para que cause hipoglucemia en el individuo. GLP-1 es mucho más seguro a este respecto que la insulina, pero pruebas clínicas de algunos análogos de GLP-1 han demostrado efectos hipoglucémicos con formulaciones de liberación no sostenida, y la dosis inyectada cuando una formulación está diseñada para durar varias semanas será correspondientemente mayor. Por esta razón, sería una ventaja considerable minimizar el efecto inmediato de "explosión" en el caso de la administración de una composición análoga de GLP-1.

La fabricación de microglóbulos y suspensiones de PLGA es adicionalmente una dificultad considerable con ciertos sistemas de depósito existentes. En particular, dado que los glóbulos son particulados, y los polímeros obstruyen las membranas, los mismos no pueden esterilizarse generalmente por filtración y, además, dado que el copolímero

PLGA se funde aproximadamente a 40° C, no pueden tratarse térmicamente para su esterilización. Como resultado, un proceso de fabricación complejo tiene que realizarse totalmente en condiciones de esterilidad alta.

Problemas adicionales con las microesferas poliméricas biodegradables incluyen reconstitución compleja antes de la inyección y estabilidad limitada durante el almacenamiento, debido tanto a la agregación como a la degradación del sistema de suministro y/o el agente activo.

En WO2006/131730 se describe una composición alternativa de liberación lenta de GLP-1 y análogos del mismo basada en lípidos. Esta es una formulación altamente eficaz, pero la concentración del análogo de GLP-1 que puede incluirse en la formulación está limitada por la solubilidad del agente activo (péptido). Evidentemente, una mayor concentración de agente activo permite la posibilidad de productos de depósito de mayor duración, productos que mantienen una concertación sistémica más alta, y productos que tienen un volumen de inyección menor, factores todos ellos que son considerablemente ventajosos en circunstancias apropiadas. Así, sería considerablemente valioso establecer una vía por la cual pudieran incluirse mayores concentraciones de GLP-1 o análogos de GLP-1 en una formulación de depósito basada en lípidos.

Los presentes inventores han establecido ahora que por la puesta a disposición de una preformulación no acuosa conforme a la reivindicación 1, puede generarse una preformulación que aborda muchas de las carencias de las formulaciones de depósito conocidas, y que puede aplicarse para proporcionar un depósito de agonista del receptor de GLP-1. En particular, la preformulación es fácil de fabricar, puede esterilizarse por filtración, tiene viscosidad baja (que permite la administración fácil y menos dolorosa típicamente por medio de una aguja de calibre estrecho), permite la incorporación de un nivel mayor de agente bioactivo que la que se ha demostrado anteriormente (permitiendo así potencialmente la utilización de una cantidad menor de composición), requiere inyección poco profunda y/o forma una composición de depósito deseada no laminar *in vivo* que tiene un perfil de liberación controlable de "explosión" o "sin explosión". Las composiciones están formadas también a partir de materiales que son atóxicos, biotolerables y biodegradables, que pueden administrarse por vía intramuscular o subcutánea, y son adecuadas para autoadministración. Evidentemente, estas ventajas son igualmente aplicables a otros agentes activos adecuados, y en particular a péptidos.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona así una preformulación no acuosa que comprende una mezcla de viscosidad baja de:

- a) 30-70% en peso de al menos un diacil-lípido neutro;
 - b) 30-60% en peso de al menos un fosfolípido;
 - c) al menos un disolvente orgánico biocompatible;
 - d) al menos un agente activo peptídico; y
 - e) al menos un ácido soluble en lípidos seleccionado de ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico y HCl;
- en donde el ácido soluble en lípidos está presente en una ratio molar de agente activo peptídico a ácido soluble en lípidos comprendida en el intervalo de 1:1 a 1:30;
- en donde la mezcla de viscosidad baja tiene una viscosidad de 1 a 1000 mPas a 20°C;
- en donde la preformulación forma, o es capaz de formar, al menos una estructura de fase de cristal líquido por contacto con un fluido acuoso.

La invención proporciona también una preformulación no acuosa que comprende una mezcla de viscosidad baja de:

- a) 30-70% en peso de al menos un diacil-glicerol;
 - b) 30-60% en peso de al menos una fosfatidil-colina;
 - c) al menos un disolvente orgánico biocompatible que contiene oxígeno;
 - d) al menos un agente activo peptídico; y
 - e) al menos un ácido soluble en lípidos seleccionado de ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico y HCl;
- en donde el ácido soluble en lípidos está presente en una ratio molar de agente activo peptídico a ácido soluble en lípidos comprendida en el intervalo de 1:1 a 1:30;
- en donde la mezcla de viscosidad baja tiene una viscosidad de 1 a 1000 mPas a 20°C;
- en donde la preformulación forma, o es capaz de formar, al menos una estructura de fase de cristal líquido por contacto con un fluido acuoso.

En una realización preferida, el agente activo peptídico es un agonista del receptor de GLP-1.

Generalmente, el fluido acuoso será un fluido corporal, particularmente un fluido extravascular, fluido extracelular/fluido intersticial o plasma, y la preformulación formará una estructura de fase de cristal líquido cuando está en contacto con dicho fluido (v. g. *in vivo*). La preformulación de la invención no contendrá generalmente una cantidad significativa de agua antes de la administración.

En un aspecto preferido, la preformulación no acuosa comprende una mezcla de viscosidad baja como se describe en un aspecto o realización preferido descrito en esta memoria.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para la formación de una preformulación no acuosa adecuada para la administración de un agente bioactivo peptídico a un individuo, comprendiendo dicho proceso formar una mezcla de viscosidad baja de

a) al menos un diacil-lípido neutro;

b) al menos un fosfolípido;

c) al menos un disolvente orgánico biocompatible;

y disolver o dispersar al menos un agente activo peptídico, y al menos un ácido soluble en lípidos seleccionado de ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico y HCl, en la mezcla de viscosidad baja, o en al menos uno de los componentes a), b) o c) antes de formar la mezcla de viscosidad baja;

en donde la preformulación formada es una preformulación conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un método no terapéutico de tratamiento cosmético de un individuo mamífero humano o no humano que comprende administrar a dicho individuo una preformulación no acuosa conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

El método puede ser un método de tratamiento cosmético (v. g. para ayudar a la reducción del peso corporal) de un individuo sano (v. g. uno que tiene un IMC normal). Un método de tratamiento cosmético de este tipo puede excluir tratamiento médico, y ser por tanto un método de tratamiento cosmético, pero no médico.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona una preformulación no acuosa conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para el uso en la formación *in vivo* de un depósito para el tratamiento de diabetes tipo I, diabetes tipo II, peso corporal excesivo y/u obesidad, en donde la preformulación comprende un agonista del receptor de GLP-1.

Las matrices de liberación lenta preferidas son las indicadas en esta memoria con respecto a cualquier aspecto de la invención.

La matriz de liberación lenta en todos los aspectos de la invención es una matriz basada en lípidos, es decir una matriz que comprende al menos 80 % y que está constituida con preferencia esencialmente por componentes lipídicos (es decir anfífilos).

En todos los aspectos de la invención, la matriz lipídica estará constituida por los componentes a) y b), como se indica en esta memoria. Los componentes a) y b) serán preferiblemente:

a) al menos un diacil-glicerol;

b) al menos una fosfatidil-colina.

En todos los aspectos, el componente c) será preferiblemente al menos un disolvente orgánico biocompatible que contiene oxígeno.

Las preformulaciones de la presente invención son muy ventajosas por ser estables al almacenamiento prolongado en su forma final "lista para administración". Como resultado, aquellas pueden suministrarse fácilmente para administración sea por profesionales de atención sanitaria o por los pacientes o sus cuidadores, que no precisan ser profesionales sanitarios muy entrenados y pueden no tener la experiencia o las habilidades para realizar preparaciones complejas. Esto es particularmente importante en enfermedades de larga duración y de efecto lento tales como la diabetes.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un dispositivo de administración desechable (que incluye también un componente de dispositivo) precargado con una dosis medida de una preformulación no acuosa de la presente invención. Un dispositivo de este tipo contendrá típicamente una dosis simple lista para administración, y estará envasado generalmente en condiciones estériles de tal modo que la composición se almacene dentro del dispositivo hasta su administración.

Dispositivos adecuados incluyen cartuchos, ampollas y particularmente jeringuillas y cilindros de jeringuilla, sea con agujas integrales o con accesorios estándar (v. g. luer) adaptados para admitir una aguja desechable adecuada.

Los dispositivos prellenados de la invención pueden estar incluidos también adecuadamente en un kit de administración, formando también dicho kit un aspecto adicional de la invención. En otro aspecto adicional, la invención proporciona por tanto un kit para la administración de al menos un agente activo peptídico (v. g. al menos un agonista del receptor de GLP-1), conteniendo dicho kit una dosis medida de una formulación de la invención y opcionalmente un dispositivo de administración o componente del mismo. Preferiblemente, la dosis se mantendrá en el interior del dispositivo o componente, que será adecuado para administración intramuscular o preferiblemente subcutánea. Los kits pueden incluir componentes de administración adicionales tales como agujas, torundas, etc. y contendrán opcional y preferiblemente instrucciones para administración. Tales instrucciones se referirán típicamente a la administración por una vía como se describe aquí y/o al tratamiento de una enfermedad indicada anteriormente en esta memoria.

La invención proporciona un dispositivo de administración prellenado como se indica en esta memoria y un kit como se indica aquí que comprende una preformulación no acuosa como se describe en esta memoria.

En un aspecto alternativo de la presente invención, el "kit" puede contener al menos dos recipientes, conteniendo el primero una mezcla de viscosidad baja de los componentes a) a c), como se han descrito aquí, y conteniendo el segundo una dosis medida de al menos un agente activo peptídico (v. g. al menos un agonista del receptor de GLP-1) como se describe en esta memoria. El ácido soluble en lípidos (componente e)) puede estar formulado con el agente activo, o más preferiblemente como parte de la mezcla de viscosidad baja, la cual comprenderá entonces los componentes a) a c) y e).

Un "kit de dos componentes" de este tipo puede comprender el agente activo peptídico (v. g. análogo de GLP-1) como una formulación de polvo (que incluye opcionalmente el componente e)) en un solo vial o jeringuilla prellenada y los componentes matriz y disolvente de la formulación (es decir, los componentes a) a c) (y preferiblemente e)) en un segundo vial o jeringuilla prellenada. En el caso de dos jeringuillas, antes de la inyección, las jeringuillas prellenadas se conectan y el polvo que comprende el agente activo se mezcla con la formulación matriz moviendo los cilindros de las jeringuillas hacia atrás y adelante, formando una solución o suspensión peptídica que se inyecta. Alternativamente, la formulación lipídica líquida se saca de un vial, o se llena previamente en una jeringuilla, y se inyecta en un vial que contiene el polvo de péptido. Esta formulación puede mezclarse posteriormente por sacudidas a mano u otro método de reconstitución adecuado (v. g. mezclado vorticial, etc.). El componente disolvente c) puede estar presente en uno cualquiera o ambos recipientes (v. g. viales o jeringuillas). En el caso de que el disolvente se reconstituya al menos en parte con el agente activo, este se encontrará generalmente en la forma de una solución o suspensión.

En este aspecto, la invención proporciona por tanto un kit de dos componentes que comprende:

- i) un primer recipiente que contiene una mezcla de viscosidad baja de los componentes a) a c) como se describe en esta memoria;
- ii) un segundo recipiente que contiene al menos un agente activo peptídico (preferiblemente al menos un agonista del receptor de GLP-1),
- iii) un ácido soluble en lípidos opcionalmente en un tercer recipiente, preferiblemente en el segundo recipiente, o más preferiblemente en el primer recipiente;
- iv) opcional y preferiblemente al menos uno de:
 - 1) al menos una jeringuilla (que puede ser uno o ambos de dichos recipientes primero y segundo);
 - 2) una aguja para administración, tal como las descritas en esta memoria;
 - 3) instrucciones para la generación de una composición de la invención a partir del contenido de los recipientes primero y segundo;
 - 4) instrucciones para la administración, para formar con ello un depósito como se describe en esta memoria.

Algunas de las formulaciones de la presente invención generan una fase de cristal líquido no laminar después de la administración. El uso de estructuras de fase no laminar (tales como fases de cristal líquido) en el suministro de agentes bioactivos está relativamente bien establecido en la actualidad. Un sistema de depósito lipídico muy eficaz se describe en WO 2005/117830, y una matriz lipídica muy preferida para uso en la presente invención es la descrita en dicho documento, cuya descripción se incorpora por la presente en esta memoria a modo de referencia. Para una descripción de las estructuras de fase más favorables de tales formulaciones, consultar el análisis en WO 2005/117830 y en particular a la página 29 del documento.

Como se utiliza en esta memoria, la expresión "mezcla de viscosidad baja" se utiliza para indicar una mezcla que puede ser administrada fácilmente a un individuo y en particular administrada fácilmente por medio de un dispositivo estándar de jeringuilla y aguja. Esto puede estar indicado, por ejemplo, por la posibilidad de dispensarse desde una jeringuilla desechable de 1 ml mediante una aguja de pequeño calibre. Preferiblemente, las mezclas de viscosidad baja pueden dispensarse mediante una aguja de 19 awg, preferiblemente menor que el calibre 19, más preferiblemente una aguja de 23 awg (o muy preferiblemente incluso calibre 27) por presión manual. En una realización particularmente preferida, la mezcla de viscosidad baja debería ser una mezcla capaz de pasar a través de una membrana estándar de filtración estéril tal como un filtro de jeringuilla de 0,22 µm. El intervalo de viscosidades adecuadas es 1 a 1000 mPas a 20°C.

Se ha observado que, por la adición de pequeñas cantidades de disolvente de viscosidad baja, como se indica en esta memoria, puede proporcionarse un cambio de viscosidad muy significativo. Por ejemplo, la adición de solo 5% de disolvente a una mezcla lipídica puede reducir la viscosidad 100 veces y la adición de 10% puede reducir la viscosidad hasta 10 000 veces. Con el objeto de lograr este efecto sinérgico, no lineal, en la reducción de la viscosidad, es importante que se emplee un disolvente de viscosidad adecuadamente baja y polaridad adecuada. Tales disolventes incluyen los descritos más adelante en esta memoria. Mezclas de viscosidad baja preferidas incluyen soluciones moleculares, con inclusión de dispersiones del agente activo peptídico en una solución molecular de los otros componentes.

En un aspecto preferido, la presente invención proporciona una preformulación que comprende los componentes a, b, c, e y al menos un agonista del receptor de GLP-1 como se indica en esta memoria. Las cantidades de estos componentes están comprendidas en el intervalo de 30-70 % a), 30-60% b) y típicamente 0,1-20% c), estando presente típicamente el agonista del receptor de GLP-1 en una proporción de 0,01% a 10% (tal como 40-70% a), 30-60% b) y 0,1-10% c), estando presente el agonista del receptor de GLP-1 en una proporción de 0,1% a 10%).

El componente e) está presente en una ratio molar de agente activo peptídico (v. g. agonista del receptor de GLP-1) a ácido soluble en lípidos de 1:1 a 1:30, preferiblemente 1:1 a 1:20, y muy preferiblemente 1:1 a 1:15, v. g. 1:2 a 1:10. Dado que los ácidos solubles en lípidos son típicamente de peso molecular menor que los péptidos tales como el agonista del receptor de GLP-1, la proporción en peso de ácido soluble en lípidos puede ser relativamente pequeña. Por ejemplo, con un ajustador de pH de peso molecular bajo (v. g. menor que 500 amu), 0,1 a 5% de la composición puede ser ácido soluble en lípidos, preferiblemente 0,2 a 2%.

Todos los porcentajes se especifican en peso en esta memoria a todo lo largo de la misma, a no ser que se indique otra cosa. Las formulaciones pueden estar constituidas esencialmente solo por estos componentes, y en un aspecto están constituidas enteramente por tales componentes.

Los intervalos preferibles para el componente a) son 33-60% (v. g. 43-60%), particularmente 35-55% (v. g. 40-55%) y los intervalos preferibles del componente b) son 33-55% en (v. g. 35-55 %), particularmente 35-50% (v. g. 40 a 50%).

Las ratios de a: b son típicamente 40:60 a 70:30, preferiblemente 45:55 a 60:40 y más preferiblemente 48:52 a 55:45. Los ratios de aproximadamente 50:50 son muy eficaces.

La cantidad de componente disolvente c) en la preformulación no acuosa tendrá un efecto considerable sobre varias características. En particular, la viscosidad y la velocidad (y duración) de liberación se alterarán significativamente con el nivel de disolvente. La cantidad de disolvente será por tanto al menos suficiente para proporcionar una mezcla de viscosidad baja, pero se determinará adicionalmente de tal modo que proporcione la velocidad de liberación deseada. Esta puede determinarse por métodos rutinarios teniendo en cuenta los Ejemplos que siguen. Típicamente, un nivel de 0,1 a 20%, particularmente 0,1 a 15% de disolvente proporcionará propiedades adecuadas de liberación y viscosidad. Este será preferiblemente 2 a 15% (v. g. 2 a 12%) y una cantidad de aproximadamente 10% es muy eficaz.

Una ventaja de las composiciones de la presente invención sobre las formulaciones poliméricas, tales como esferas de PLGA, es la liberación inicial baja (perfil "sin explosión") de agente activo. Esta puede definirse de tal modo que el área bajo la curva de concentración en plasma frente al tiempo durante las primeras 24 horas es menor que 15% del área bajo la curva para la curva entera (medida o extrapolada desde el tiempo 0 al infinito o desde el tiempo 0 al último punto de toma de muestra), más preferiblemente menor que 10% y muy preferiblemente menor que 7%. Esto es aplicable particularmente a los aspectos de acil-sacárido y lípido de la invención y se discute con mayor detalle en WO 2005/117830.

Como se ha indicado arriba, la cantidad de componente c) en las preformulaciones de la invención será al menos suficiente para proporcionar una mezcla de viscosidad baja (v. g. una solución molecular, véase arriba) de los componentes a), b) y c) y se determinará fácilmente para cualquier combinación particular de componentes por métodos estándar.

El comportamiento de fase puede analizarse por técnicas tales como observación visual en combinación con microscopía de luz polarizada, resonancia magnética nuclear, y microscopía electrónica de crio-transmisión (crio-TEM) para examinar soluciones, fases L₂ o L₃, o fases de cristal líquido o, como en el caso de la crio-TEM, fragmentos dispersados de tales fases. La viscosidad puede medirse directamente por medios estándar. Como se ha descrito arriba, una viscosidad práctica apropiada es aquella que puede administrarse eficazmente con una jeringuilla y, en particular, esterilizarse por filtración. Esto se evaluará fácilmente como se indica en esta memoria.

Los sistemas matriz basados en lípidos descritos en esta memoria comprenden componentes lipídicos a) y b), más los componentes disolvente (c), agente activo (d) y ácido soluble en lípidos (e). El componente "a" como se indica en esta memoria es preferiblemente al menos un diacil-glicerol (DAG) y tiene por tanto dos grupos de "cola" no polares. Los dos grupos no polares pueden tener el mismo o diferente número de átomos de carbono y pueden ser cada uno independientemente saturados o insaturados. Ejemplos de grupos no polares incluyen grupos alquilo y alquenilo C₆-C₃₂, que están presentes típicamente como los ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga. Estos se describen a menudo por referencia al número de átomos de carbono y el número de insaturaciones en la cadena de carbonos. Así, CX:Z indica una cadena hidrocarbonada que tiene X átomos de carbono y Z insaturaciones. Ejemplos incluyen particularmente grupos caproílo (C6:0), capríloílo (C8:0), caprílo (C10:0), lauroílo (C12:0), miristoílo (C14:0), palmitoílo (C16:0), fitanoílo (C16:0), palmitoleoílo (C16:1), estearoílo (C18:0), oleoílo (C18:1), elaidoílo (C18:1), linoleoílo (C18:2), linolenoílo (C18:3), araquidonoílo (C20:4), behenoílo (C22:0) y lignoceroílo (C24:9). Así, las cadenas no polares típicas están basadas en los ácidos grasos de lípidos Ester naturales, con inclusión de los ácidos caproico, caprílico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, fitánico, palmitoleico, esteárico, oleico, elaídico,

linoleico, linolénico, araquidónico, behénico o lignocérico, o los alcoholes correspondientes. Las cadenas no polares preferibles son los ácidos palmítico, esteárico, oleico y linoleico, particularmente el ácido oleico.

5 Pueden utilizarse mezclas de cualquier número de diacil-lípidos como componente a. Preferiblemente, este componente incluirá al menos una porción dioleato de glicerol (GDO). Un ejemplo muy preferido es DAG, que comprende al menos 50%, preferiblemente al menos 80% y que comprende incluso sustancialmente 100% de GDO.

10 Dado que GDO y otros diacil-glicerol son productos derivados de fuentes naturales, existe generalmente cierta proporción de lípido "contaminante" que tiene otras longitudes de cadena, etc. En un aspecto, el GDO como se utiliza en esta memoria se utiliza por tanto para indicar cualquier grado comercial de GDO con impurezas concomitantes (es decir GDO de pureza comercial). Estas impurezas pueden separarse y eliminarse por purificación, pero siempre y cuando la calidad sea uniforme esto es raras veces necesario. En caso necesario, sin embargo, el "GDO" puede ser esencialmente GDO químicamente puro, tal como GDO al menos 80% puro, preferiblemente al menos 85% puro y más preferiblemente al menos 90% puro.

15 El componente "b" en las matrices lipídicas preferidas de la presente invención es al menos una fosfatidil-colina (PC). Como en el caso del componente a, este componente comprende un grupo de cabeza polar y al menos un grupo de cola no polar. La diferencia entre los componentes a y b reside principalmente en el grupo polar. Las porciones no polares pueden derivarse así adecuadamente de los ácidos grasos o los alcoholes correspondientes considerados arriba para el componente a. Como en el caso del componente a), la PC contendrá dos grupos no polares.

20 La porción de fosfatidil-colina, incluso más convenientemente que cualquier porción de diacil-glicerol, puede derivarse de una fuente natural. Fuentes adecuadas de fosfolípidos incluyen huevo, corazón (v. g. de bovino), cerebro, hígado (v. g. de bovino) y fuentes vegetales con inclusión de soja. Tales fuentes pueden proporcionar uno o más constituyentes del componente b, que pueden comprender cualquier mezcla de fosfolípidos. Puede utilizarse cualquier PC simple o mezcla de PCs de estas u otras fuentes, pero son muy adecuadas las mezclas que comprenden PC de soja o PC de huevo. El componente PC contiene preferiblemente al menos 50% de soja o PC de huevo, más preferiblemente al menos 75% PC de soja o PC de huevo y muy preferiblemente PC de soja o PC de huevo esencialmente pura.

25 En una realización alternativa pero igualmente preferida, el componente PC puede comprender dioleoil-PC sintética. Se cree que esta proporciona estabilidad incrementada y será por tanto particularmente preferible para composiciones que precisen ser estables al almacenamiento a largo plazo, y/o que tengan un periodo de liberación prolongado *in vivo*. En esta realización, el componente PC contiene preferiblemente al menos 50% de dioleoil-PC sintética, más preferiblemente al menos 75% de dioleoil-PC sintética y muy preferiblemente dioleoil-PC sintética esencialmente pura. Cualquier PC restante es preferiblemente PC de soja o de huevo como anteriormente.

30 Dado que las preformulaciones de la invención deben administrarse a un individuo para la liberación controlada de un agente activo peptídico, es importante que los componentes sean biocompatibles. A este respecto, las matrices lipídicas preferidas para uso en las preformulaciones de la presente invención son sumamente ventajosas, dado que tanto PC como DAGs son bien tolerados y se descomponen *in vivo* en componentes que están presentes naturalmente en el cuerpo de los mamíferos.

35 Una combinación particularmente favorecida de los componentes a y b son GDO con PC, especialmente GDO con PC de soja. Cantidades apropiadas de cada componente adecuadas para la combinación son aquellas cantidades indicadas en esta memoria para los componentes individuales en cualquier combinación. Esto es aplicable también a cualesquiera combinaciones de componentes indicadas en esta memoria, donde el contexto lo permite.

40 El componente c) de las preformulaciones de la invención es un disolvente orgánico biocompatible, preferiblemente un disolvente orgánico biocompatible que contiene oxígeno. Dado que la preformulación tiene por objeto generar una composición de depósito después de la administración (v. g. *in vivo*) después del contacto con un fluido acuoso, es deseable que este disolvente sea tolerable para el individuo y sea susceptible de mezclado con el fluido acuoso, y/o difusión o disolución desde la preformulación en el fluido acuoso. Así, se prefieren disolventes que tengan al menos una solubilidad moderada en agua.

45 En una versión preferida, el disolvente es tal que una adición relativamente pequeña a la composición matriz (es decir una mezcla que comprende a y b), es decir preferiblemente inferior a 15%, proporciona grandes reducciones de viscosidad, de un orden de magnitud o más. Como se describe en esta memoria, la adición de 10% de disolvente puede proporcionar una reducción de dos o más órdenes de magnitud de la viscosidad en la composición exenta de disolvente, o en una matriz que contenga un disolvente inadecuado, tal como agua, o glicerol.

50 Disolventes típicos adecuados para uso en la invención incluyen al menos un disolvente seleccionado de alcoholes, cetonas, Esteres (con inclusión de lactonas), éteres, amidas y sulfóxidos. Los alcoholes son particularmente adecuados y forman la clase preferida de disolventes. Ejemplos de alcoholes adecuados incluyen etanol, isopropanol, alcohol bencílico y glicerol-formal. El etanol es el más preferido. Los mono-alcoholes son preferidos a

los dioles y polioles. En el caso de utilizar dioles o polioles, estos se encuentran preferiblemente en combinación con una cantidad al menos igual de monoalcohol u otro disolvente preferido. Alternativamente, pueden utilizarse dioles tales como propilenglicol solos o más preferiblemente con al menos una quinta parte de la cantidad de monoalcohol, especialmente etanol (en peso). Ejemplos de cetonas incluyen acetona, y carbonato de propileno. Éteres adecuados incluyen dietil-éter, glicofurol, dietilenglicol-monoetil éter, dimetil-isobarbida, y polietilen-glicoles. Esteres adecuados incluyen acetato de etilo, benzoato de bencilo y acetato de isopropilo, y el sulfuro de dimetilo es un disolvente sulfuro adecuado. Amidas adecuadas incluyen n-metil-pirrolidona (NMP), 2-pirrolidona y dimetilacetamida (DMA). Los sulfóxidos incluyen sulfóxido de metilo y sulfóxido de dimetilo (DMSO).

Una combinación muy preferida para el aspecto de matriz lipídica es PC de soja, GDO y etanol. Como se ha indicado arriba, las cantidades apropiadas de cada componente adecuadas para la combinación son aquellas cantidades indicadas en esta memoria para los componentes individuales, en cualquier combinación.

Es preferible que poco o nada del componente c contenga hidrocarburos sustituidos con halógeno, dado que estos tienden a exhibir una biocompatibilidad más baja. En el caso de que sea necesaria una porción de disolvente halogenado tal como diclorometano o cloroformo, esta proporción será generalmente mínima.

El componente c como se utiliza en esta memoria puede ser un disolvente simple o una mezcla de disolventes adecuados, pero generalmente será de viscosidad baja. Esto es importante, debido a que uno de los aspectos fundamentales de la presente invención es que la misma proporciona preformulaciones que son de viscosidad baja y una misión primaria de un disolvente adecuado es reducir esta viscosidad. Esta reducción será una combinación del efecto de la menor viscosidad 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 de viscosidad baja que contienen oxígeno descritos en esta memoria exhiben interacciones moleculares sumamente ventajosas e inesperadas con las partes lipídicas de la composición, proporcionando con ello una reducción no lineal en la viscosidad con la adición de un pequeño volumen de disolvente.

La viscosidad del componente c del disolvente de "baja viscosidad" (disolvente simple o mezcla) debería ser típicamente no mayor que 18 mPas a 20°C. Esta es preferiblemente no mayor que 15 mPas, más preferiblemente no mayor que 10 mPas y muy preferiblemente no es mayor que 7 mPas a 20°C.

Las preformulaciones de la presente invención no contienen típicamente cantidades importantes de agua. Dado que es esencialmente imposible eliminar cualquier traza de agua de una composición lipídica, esto debe tomarse como indicativo de que únicamente existen tales trazas mínimas de agua que no pueden eliminarse fácilmente. Una cantidad total será generalmente menor que 1% en peso, preferiblemente menor que 0,5% referida al peso de la preformulación. En un aspecto preferido, las preformulaciones de la invención no contienen glicerol, etilenglicol o propilenglicol y contienen no más de una traza de agua, como acaba de describirse. La posible excepción a esto es cuando una cantidad mayor de agua está contrarrestada por una cantidad apropiada de disolvente orgánico soluble en agua, como se ha descrito arriba.

Las preformulaciones de la presente invención contienen uno o más agentes activos peptídicos. Tales péptidos pueden existir naturalmente o derivarse de péptidos naturales, o pueden ser moléculas peptídicas químicamente modificadas o totalmente sintéticas. Cualesquiera aminoácidos pueden estar comprendidos en los péptidos por inclusión de los descritos en esta memoria, y los péptidos pueden estar modificados química o enzimáticamente.

Los agentes activos peptídicos típicos estarán comprendidos en el intervalo de 500 a 100 000 amu en peso molecular e incluyen evidentemente agentes activos proteínicos. En una realización, los péptidos pueden tener al menos una carga catiónica a pH neutro y/o fisiológico, y muy preferiblemente requerirán al menos un contraión aniónico a pH 6,5 o mayor, preferiblemente a pH 7,5 o mayor. Este contraión será fisiológicamente aceptable, y puede ser por tanto un haluro o el ion de un ácido fisiológicamente aceptable. Son particularmente preferidos los contraiones acetato, y por tanto en una realización de la invención, el agente activo es un acetato peptídico. En una realización alternativa, el agente activo peptídico puede ser esencialmente neutro, y puede tener un punto isoelectrónico comprendido entre pH 5 y pH 8, preferiblemente entre pH 5,2 y pH 7,5.

Ejemplos de clases adecuadas de péptidos incluyen hormonas peptídicas y análogos sintéticos (tales como la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) y análogas (v. g., leuprorrelina, goserrelina, busserrelina, triptorrelina, degarrelix), incretinas y miméticos de incretina (tales como GLP-1 y análogos o péptido insulínotropico dependiente de glucosa (GIP)), glucagón, insulina y análogos, interferones, vasopresinas, calcitoninas, etc.), citoquinas, fragmentos de anticuerpo (Fabs; scVFs), péptidos antimicrobianos (g, corticostatinas, defensinas, histatinas), péptidos de direccionamiento específico (v. g., como los ejemplos descritos en Current Opinion Genetics & Development **10**, 71-77 (2006)), péptidos venenosos (v. g., conopeptidos), y péptidos inmunógenos (v. g., fragmentos de proteínas utilizados para propósitos de vacunación).

En una realización preferida de la presente invención, el agente activo peptídico no será una somatostatina, o cualquier análogo o derivado de la misma.

Los agentes activos muy preferidos, que se utilizan a modo de ejemplo a todo lo largo de la presente memoria descriptiva, son agonistas del receptor de GLP-1. Dado que GLP-1 es una hormona peptídica, los agonistas típicos del receptor de GLP-1 serán el GLP-1 nativo y sus análogos. Generalmente, estos serán péptidos, en especial de aproximadamente 30 aminoácidos, v. g. 20 a 48, especialmente 25 a 45 (v. g. 25 a 38). Preferiblemente, tales péptidos serán estructuralmente afines a GLP-1, extendina-4 y/o uno o más de los análogos conocidos, con inclusión de los enumerados en esta memoria. Los péptidos pueden contener únicamente aminoácidos seleccionados de los 20 α -aminoácidos indicados en el código genético, o más preferiblemente pueden contener sus isómeros y otros aminoácidos naturales y no naturales, (generalmente α , β o γ , L- o D-aminoácidos) y sus análogos y derivados. Aminoácidos preferidos incluyen los listados anteriormente como constituyentes de los análogos de GLP-1 conocidos.

Los derivados de aminoácidos son especialmente útiles en los extremos de los péptidos, donde el grupo terminal amino o carboxilato puede estar sustituido por o con cualquier otro grupo funcional tal como hidroxilo, alcoxi, carboxi (en el extremo N-terminal), Ester, amida, tio, amido, amino (en el extremo C-terminal), alquilamino, di- o tri-alquilamino, alquilo (por el cual se entiende a todo lo largo de esta memoria C₁-C₂₀ alquilo, preferiblemente C₁-C₁₈ alquilo, v. g. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-, sec- o t-butilo etc.), arilo (v. g. fenilo, bencilo, naftilo etc), heteroarilo, u otros grupos funcionales, preferiblemente con al menos un heteroátomo y preferiblemente que tenga no más de 20 átomos en total, más preferiblemente no más de 10 y muy preferiblemente no más de 6 átomos (opcionalmente con exclusión de los átomos de hidrógeno).

Por "agonista del receptor de GLP-1", como se utiliza en esta memoria está indicado cualquier agonista peptídico del receptor de GLP-1, con inclusión de todos los péptidos modificados y no naturales tales como los descritos en esta memoria, incluyendo explícitamente los descritos en esta memoria en la sección de antecedentes. Preferiblemente, estos serán análogos de GLP-1 o análogos del agonista que existe naturalmente "extendina-4", con inclusión de formas de GLP-1 y extendina-4 que existen naturalmente, sean humanas o de cualquier otra especie. Estos análogos son péptidos, derivados de péptidos o miméticos de péptidos. Son muy preferidos los agonistas del receptor de GLP-1 derivados de péptidos, tales como los arriba indicados y especialmente GLP-1(7-37), GLP-1(7-36)amida, Liraglutida, AVE-010 (ZP10), TH0318, BIM 51077, NN2211, CJC-1131, LY315902 y Exenatida (extendina-4). Las secuencias específicas de varios agonistas del receptor de GLP-1 conocidos se muestran anteriormente en esta memoria, y todas estas son muy adecuadas. Agonistas del receptor de GLP-1 adecuados adicionales se proporcionan también en la bibliografía, y estos incluyen en particular los péptidos y acil-péptidos enumerados en J Med Chem **43**, 1664-1669 (2000) (especialmente los análogos de GLP 1 que se muestran en la Tabla 1 en la página 1665); los derivados posibilitados por el trabajo proporcionado en J Med. Chem. **47**, 4128-4134 (2004), y en particular las estructuras conforme a los aminoácidos esenciales, sitios que pueden derivatizarse con ácidos grasos, y sitios modificables para resistencia mejorada a las peptidasas como se resumen en la Figura 3 en la página 4130; los análogos conocidos y todos los análogos puestos a disposición por el trabajo descrito en Diabetes Metab. Res. Rev. **21**, 313-331 (2005), con inclusión de los análogos descritos en las páginas 322 a 323, más los análogos derivatizados o formulados para resistencia a las peptidasas descritos en las páginas 323 a 325; y todos los agonistas descritos en Curr. Med. Chem. **10**, 2471-2483 (2003), en particular aquellos que tienen las secuencias y modificaciones descritas en la página 2477. Estos documentos, y en particular las partes indicadas forman parte de la descripción de la presente invención y se incorporan por tanto explícitamente en esta memoria por referencia.

En una realización típica, el agente activo peptídico (v. g. el agonista del receptor de GLP-1) se formulará generalmente como 0,02 a 12% en peso de la formulación total. Los valores típicos serán 0,1 a 10%, preferiblemente 0,2 a 8% y más preferiblemente 0,5 a 6%. Estos niveles pueden aplicarse a todos los aspectos de la invención, donde el contexto lo permita.

En una realización afín, el agente activo peptídico (v. g. agonista del receptor de GLP-1) se formulará a un nivel que no puede alcanzarse fácilmente en ausencia del componente ácido soluble en lípidos de la mezcla. En una realización de este tipo, el contenido de agente activo peptídico (v. g. agonista del receptor de GLP-1) es típicamente al menos 0,7%, preferiblemente al menos 1%, más preferiblemente al menos 2% en peso de la formulación. Niveles de al menos 3% y al menos 4% son alcanzables con la presente invención, así como niveles de carga hasta 8, 10 o 12%. Tales composiciones de la presente invención no solo contienen típicamente un nivel muy alto de agente activo peptídico (especialmente agonista del receptor de GLP-1), como se ha indicado, sino que son adicionalmente estables al almacenamiento sin pérdida o degradación del agente activo durante periodos considerables, como se indica en esta memoria. Tales periodos serán generalmente al menos un mes a 25°C o a 5°C, preferiblemente al menos 3 meses, y más preferiblemente al menos 6 meses a 5°C o alternativamente a 25°C. Estos grados de estabilidad son aplicables a todos los aspectos de la invención, donde el contexto lo permita.

En una realización, las composiciones de la presente invención están basadas en el efecto del ácido soluble en lípidos para permitir una carga de agente activo peptídico (v. g. agonista del receptor de GLP-1) a un nivel superior al que podría alcanzarse en ausencia de dicho componente. Obviamente, un nivel de carga alto es sumamente ventajoso y ha sido establecido sorprendentemente por los presentes inventores que, por inclusión de los ácidos solubles en lípidos especificados en esta memoria, en las cantidades indicadas, puede obtenerse una carga mucho más alta de agentes activos peptídicos (particularmente agonistas del receptor de GLP-1) (véanse los Ejemplos). El nivel de agente activo peptídico (v. g. agonista del receptor de GLP-1) que podría cargarse en una composición se

establece fácilmente por equilibración de la composición con exceso de agente activo (v. g. por rotación lenta de un lado a otro durante 5 días a 25°C - véanse los Ejemplos). Las presentes composiciones pueden contener y preferiblemente contienen de hecho una cantidad mayor de agente activo peptídico (en particular agonista del receptor de GLP-1) que la que puede alcanzarse por equilibración en ausencia del componente ácido soluble en lípidos. Esto puede aplicarse en todos los aspectos de la presente invención, donde el contexto lo permita.

Donde el agente activo peptídico es un agonista del receptor de GLP-1, las dosis adecuadas para inclusión en la formulación, y por tanto el volumen de formulación utilizado, dependerán de la velocidad de liberación (controlada, por ejemplo, por el tipo de disolvente y la cantidad utilizada, el contenido de P80 etc.) y la duración de la liberación, así como el nivel terapéutico deseado, la actividad del agente específico, y la velocidad de aclaramiento del agente activo particular elegido. Típicamente, una cantidad del orden de 0,05 a 40 mg por semana de duración del depósito, preferiblemente 0,1 a 20 mg por semana de duración para una duración de 1 a 24 semanas, preferiblemente 2 a 16 (v. g. 8, 10 o 12) semanas. Una dosis total de 0,05 a 250 mg por dosis sería adecuada para proporcionar un nivel terapéutico durante entre 7 y 168 días. Esta será preferiblemente 0,1 a 192 mg, v. g. 0,2 a 160 mg, 0,1 a 1,6 mg, 20 a 160 mg etc. Evidentemente, la estabilidad del agente activo y la linealidad de la velocidad de liberación significarán que la relación de carga a duración puede no ser una relación lineal. Un depósito administrado cada 30 días podría tener, por ejemplo 0,2 a 20 mg, o un depósito de 90 días podría tener 60 a 120 mg de agente activo, tal como uno de los agonistas del receptor de GLP-1 indicados en esta memoria. Evidentemente también, la semivida biológica del agente activo específico será particularmente importante. La semivida del GLP-1 humano nativo (GLP-1 (7-37) y GLP-1 (7-36)amida), que es un agente activo preferido, es menor que 5 minutos, y por tanto para liberación sostenida, será necesaria una cantidad relativamente grande (v. g. hacia el extremo superior del intervalo). Para un análogo tal como Exenatida, con una semivida mucho más larga, la cantidad necesaria será evidentemente menor. Niveles apropiados para otros agentes activos serán establecidos fácilmente por los expertos en la técnica haciendo referencia al nivel terapéutico conocido, la duración de acción deseada y el volumen que debe inyectarse. Un cálculo base satisfactorio sería multiplicar una dosis diaria típica del agente activo por el número de duración del depósito en días. La formulación puede ensayarse luego respecto a linealidad de liberación y ajustarse según sea apropiado.

Es un avance notable de las presentes formulaciones que agentes activos peptídicos de semivida muy corta, con inclusión de GLP-1 humano nativo (GLP-1 (7-37) y GLP-1 (7-36)amida) pueden prepararse y administrarse en un precursor de depósito de la presente invención, y proporcionarán una liberación controlada durante varios días o incluso semanas. Esto ocurre a pesar de la semivida biológica notablemente corta del agente activo (v. g. menor que 1 hora, preferiblemente menor que 15 minutos, v. g. menor que 5 minutos). Una eficiencia de suministro tan alta de un agente activo de semivida corta no se conoce por otra parte y no se ha comunicado ningún otro sistema de depósito de lípidos capaz de proporcionar una liberación prolongada de GLP-1 humano nativo. Así, en una realización, el agente activo tiene una semivida menor que 1 hora, v. g. menor que 15 minutos (tal como GLP-1 (7-37)) y la preformulación forma un depósito que proporciona una liberación sostenida durante al menos 7 días, preferiblemente al menos 14 días, más preferiblemente al menos 28 días.

El componente "ácido soluble en lípidos" "e") como se utiliza en esta memoria se selecciona de ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico y HCl. Aunque aquí se hace referencia al mismo como un "ácido", y actúa como ácido en soluciones acuosas, este componente no actúa generalmente como un ácido típico en las preformulaciones de la invención, dado que estas no son acuosas. Dado que las matrices son generalmente hidrófobas o anfifílicas, se hace referencia a los ácidos adecuados en esta memoria como "solubles en lípidos". Dado que los ácidos solubles en lípidos deben administrarse como parte de un sistema parenteral de liberación de fármacos, es también necesaria la biocompatibilidad en las cantidades relevantes.

En una realización alternativa de la invención, el ácido soluble en lípidos no es HCl. En esta realización, se prefiere que el ácido soluble en lípidos sea un ácido sulfónico.

En esta memoria, se hace referencia a los ácidos solubles en lípidos como "ácidos", y en un aspecto preferido los mismos se formulan como estando constituidos esencialmente por el ácido en forma de ácido libre. En un aspecto alternativo, sin embargo, el ácido soluble en lípidos puede ser la sal del ácido correspondiente como se describe en esta memoria, en donde el contraión es un ion fisiológicamente aceptable tal como un catión de metal alcalino o metal alcalinotérreo, un ion amonio o un ion amonio sustituido. Una mezcla de tales iones es también adecuada, evidentemente. En una realización correspondiente, el contraión es el catión del agente activo peptídico, o una mezcla de iones que incluye el catión del agente activo peptídico.

La función de los ácidos solubles en lípidos en las composiciones de la presente invención no es inmediatamente evidente. Dado que las composiciones están esencialmente exentas de agua, la concentración acuosa de ion hidrógeno, que es la base normal del pH, no es directamente aplicable, y los ácidos solubles en lípidos deben tener un efecto adicional en estos sistemas. Sin quedar limitados por la teoría, se cree que los iones de los ácidos solubles en lípidos sirven para estabilizar la disolución de los agentes activos peptídicos (v. g. agonistas del receptor de GLP-1), que están formulados también típicamente como sales (generalmente la sal acetato). Sin embargo, los presentes inventores han observado que la forma de ácido libre de los ácidos solubles en lípidos es significativamente más eficaz en la estabilización de la disolución de niveles altos de agente activo que la sal correspondiente. Se cree que esto es el resultado de la menor solubilidad en lípidos de la forma iónica, especialmente en los casos en que el

contraíón positivo es escasamente soluble en lípidos. Como resultado, se prefiere que los ácidos solubles en lípidos se utilicen en su forma de ácido libre, o donde se utiliza un poli-ácido, que todos los grupos ácidos se encuentren en la forma de ácido libre. Este puede ser el caso en todas las realizaciones de la invención, pero es particularmente aplicable a los agonistas del receptor de GLP-1, Donde se utiliza una sal del ácido, el contraíón tiene que ser

5 evidentemente biotolerable, pero es preferible que Este sea un contraíón orgánico, tal como un ion amonio (v. g. R_4N^+ donde los cuatro grupos R son cada uno H o grupos orgánicos C_1 a C_6 (v. g. hidrocarbilo o heterocíclicos), que pueden unirse para formar anillos, y preferiblemente no más de tres grupos R son H). Los ácidos solubles en lípidos no contienen preferiblemente iones metálicos, (v. g. iones de metal alcalino o alcalinotérreo), tales como iones sodio, potasio, magnesio o calcio. Preferiblemente, en las formulaciones no están presentes iones sodio de los ácidos

10 solubles en lípidos, y/o no se añaden a las mismas o se formulan con ellas. Una vez más, Este puede ser el caso en todas las realizaciones de la invención, pero es particularmente aplicable a los agonistas del receptor de GLP-1.

En todos los aspectos de la invención, el ácido soluble en lípidos (componente e)) está presente en una ratio molar de agente activo peptídico a ácido soluble en lípidos de 1:1 a 1:30, preferiblemente 1:1 a 1:20, v. g. 1:1 a 1:15 y muy preferiblemente 1:2 a 1:10. Dado que los ácidos solubles en lípidos son típicamente de peso molecular inferior que el agente activo peptídico, la proporción en peso del ácido soluble en lípidos puede ser relativamente pequeña. Por ejemplo, con un ajustador de pH de pequeño peso molecular (v. g. menor que 500 amu), 0,1 a 5% de la composición puede ser ácido soluble en lípidos, preferiblemente 0,2 a 2%.

Un componente azúcar puede estar presente en las composiciones de la presente invención, y Este puede servir también para aumentar la carga y estabilidad del agente activo. Componentes azúcar preferidos incluyen lactosa, y más preferiblemente sacarosa o trehalosa. En caso de presencia, el componente azúcar puede estar presente en una proporción de 0,1 hasta 20%, preferiblemente 0,5 hasta 10% en peso, más preferiblemente 1 a 5% en peso.

Alternativamente, puede no estar presente cantidad alguna de componente azúcar, por ejemplo, puede no existir cantidad alguna de sacarosa, lactosa, y/o trehalosa en la composición. Estoos pueden estar presentes también a un nivel bajo, tal que los azúcares (v. g. sacarosa, lactosa, y/o trehalosa) pueden estar presentes independientemente cada uno en una proporción de 0 hasta 1%, preferiblemente 0 a 0,5%.

En una realización alternativa, puede estar presente en la composición un azúcar (tal como sacarosa, lactosa o preferiblemente trehalosa), y en particular puede estar presente en una proporción superior a 1%, por ejemplo, en una proporción de 1,5 a 5%. En tales composiciones, se prefiere que cuando el agente activo peptídico es un agonista del receptor de GLP-1 (especialmente un GLP-1 humano), el nivel de agente activo peptídico será mayor que 2% en peso, preferiblemente mayor que 2,5% en peso, v. g. al menos 3% en peso. Intervalos adecuados incluyen 2 a 15% en peso, v. g. 2,5 a 12% en peso, o 3 a 10% en peso de la composición total.

En una realización particularmente preferida de la presente invención, las composiciones (preformulaciones y depósitos resultantes) pueden incluir al menos un agente de fragmentación biocompatible de polióxido de etileno o poli(etilenglicol) (PEG), tal como un lípido y/o surfactante injertado en PEG. Estos agentes son útiles en todas las composiciones, y se cree que aumentan la estabilidad del agente activo peptídico (v. g. agonista del receptor de GLP-1), incluso a bajas concentraciones. Sin embargo, en una realización particularmente ventajosa, estos pueden ser sumamente útiles para proporcionar depósitos lipídicos con duración más corta (v. g. 5 a 30 días, especialmente 7 a 21 días). Esto se debe a que un componente de este tipo tenderá a fragmentar el depósito en piezas más pequeñas *in situ* y por tanto la degradación del depósito será no solo biodegradación sino también erosión "física", permitiendo así una liberación más rápida (pero todavía sin explosión significativa alguna). Estoos son muy preferibles con las matrices lipídicas descritas en esta memoria.

Si se incluye en la preformulación basada en lípidos, el contenido de un componente agente de fragmentación de este tipo podría ser 0,1-30%, más preferiblemente 0,5-25% y muy preferiblemente 2-20%. En particular, 0,1 a 1% (preferiblemente 0,2 a 0,7%) es particularmente útil para la estabilización del agente activo, tal como el agonista del receptor de GLP-1, y 1 a 25%, preferiblemente 5 a 20 % es beneficioso para controlar el periodo de liberación del depósito. Otra ventaja de la inclusión de un agente de fragmentación es que el mismo puede ser beneficioso desde un punto de vista de uso crónico. Los usuarios de productos de depósito agonistas del receptor de GLP-1, así como los usuarios de muchos otros productos de depósito peptídicos son típicamente usuarios de larga duración, y un depósito de este tipo se erosiona más rápidamente, por lo que el depósito desaparecerá con mayor rapidez del sitio de inyección, permitiendo una reutilización más temprana del sitio y causando una acumulación menor de tejido conectivo alrededor de los sitios de inyección. Además, la inclusión de un agente de este tipo puede mejorar incluso la ya buena biotolerabilidad/biocompatibilidad.

El agente de fragmentación más preferido es Polysorbate 80 (P80). Otros agentes útiles incluyen otros Polisorbatos (v. g. Polysorbate 20), fosfolípidos PEGilados (lípidos de PEG como DSPE-PEG(2000), DSPE-PEG(5000), DOPE-PEG(2000) y DOPE-PEG(5000)), Solutol HS 15, ácidos grasos PEGilados (v. g. PEG-oleato), copolímeros de bloques tales como Pluronic® F127 y Pluronic® F68, derivados etoxilados de aceite de ricino (v. g. Chremophores), Esteres de ácidos grasos PEGilados de glicerilo (tales como TMGO-15 de Nikko Chemicals) y tocoferoles PEGilados (tales como succinato de d- α -tocoferil-poli(etilenglicol) 1000 conocido como Vitamin E TPGS de Eastman.

El péptido activo (v. g. agonista del receptor de GLP-1) en forma de polvo (v. g. en el kit de la invención), así como el agente activo disuelto en la formulación lipídica, puede ganar estabilidad (tanto al almacenamiento como estabilidad in vivo) por ciertos aditivos estabilizadores. Tales aditivos incluyen azúcares (v. g. sacarosa, trehalosa, lactosa, etc.), polímeros (v. g. polioles tales como carboximetil-celulosa), pequeñas cantidades de agentes tensioactivos (v. g. P 80, véase anteriormente), antioxidantes (tales como ácido ascórbico, EDTA y ácido cítrico), aminoácidos (tales como metionina, glutamato, lisina etc.) y lípidos y agentes tensioactivos aniónicos (tales como dioleoil-fosfatidilglicerol (DOPG), palmitoiloleoil-fosfatidilglicerol (POPG) y ácido oleico (OA)).

Un agente aditivo preferido es un antioxidante basado en tiol. Al igual que esencialmente todas las moléculas orgánicas, los lípidos y agentes biológicamente activos son termodinámicamente inestables a la oxidación. Como resultado, muchas formulaciones lipídicas, con inclusión de aquellas que comprenden agentes bioactivos tales como APlé, son susceptibles a la degradación durante el almacenamiento, especialmente por oxidación.

Lamentablemente, muchos antioxidantes comunes no son muy compatibles con los sistemas lipídicos. De hecho, los presentes inventores han establecido sorprendentemente que algunos antioxidantes utilizados comúnmente en sistemas anteriores pueden causar una degradación incrementada de los agentes activos en un sistema lipídico. Esto es particularmente aplicable a los agentes activos peptídicos. Los presentes inventores han analizado por esta razón una diversidad de compuestos y clases de antioxidantes potenciales para su uso con sistemas matriz basados en lípidos y han encontrado sorprendentemente que una clase particular de antioxidantes es inusualmente muy adecuada para usarse en estos sistemas.

Los presentes inventores han establecido ahora que los antioxidantes tiolados, particularmente mono-tioglicerol (MTG), cisteína, y análogos de cisteína tales como N-acetil-cisteína, son muy eficaces en sistemas basados en lípidos, especialmente en combinación con los ácidos solubles en lípidos como se indica en esta memoria. Así, en una realización preferida de la presente invención, se incluye un componente antioxidante que comprende un antioxidante tiolado, preferiblemente azúcar tiolado, aminoácido tiolado, un aminoEster tiolado, o un poliol tiolado. Los antioxidantes tiolados preferidos son mono-tioglicerol, N-acetilcisteína o cisteína.

El componente antioxidante se incluye generalmente en el intervalo de 0,01 a 2,0% en peso de la preformulación total. Este valor es muy preferiblemente 0,05 a 1,0%, prefiriéndose particularmente alrededor de 0,2 a 0,5% de antioxidante (en particular MTG), especialmente en combinación con los otros componentes e intervalos preferidos indicados en esta memoria anteriormente y más adelante.

Se desconoce en particular el motivo de la utilidad de los antioxidantes tiolados y MTG. Sin quedar ligados por la teoría, se cree que MTG actúa como un antioxidante eficaz donador de la ruptura de cadenas conforme a mecanismos establecidos por los cuales se neutralizan los radicales peroxilo (ROO-). Su extinción por los antioxidantes tiolados rompe el ciclo de la degradación oxidativa ulterior. Tioles tales como MTG y N-acetilcisteína pueden regenerar también ciertos componentes a partir de sus formas oxidadas.

Los datos de estabilidad utilizando cierto número de diferentes antioxidantes demuestran que los antioxidantes tiolados son sorprendentemente más eficaces que otros antioxidantes en lo que respecta a la supresión de la degradación oxidativa de los agentes bioactivos. Los antioxidantes tiolados pueden exhibir también un efecto sinérgico en combinación con los ácidos solubles en lípidos de la presente invención, en el mantenimiento de la estabilidad química y física del agente activo peptídico y la preformulación completa.

Las preformulaciones de la presente invención se formulan generalmente para administración parenteral. Esta administración no será generalmente un método intravascular, sino que preferiblemente será subcutánea (s.c.), intracavitaria o intramuscular (i.m.). Típicamente, la administración será por inyección, término que se utiliza en esta memoria para indicar cualquier método en el cual la formulación se introduce a través de la piel, tal como por medio de una aguja, un catéter o un inyector sin aguja (exento de aguja). No obstante, es posible aprovechar la ventaja de la carga alta y otras características beneficiosas de la presente formulación en aplicaciones no parenterales, con inclusión de la aplicación tópica o sistémica en la piel, membranas mucosas, y las cavidades nasal, bucal y/u oral. Preferiblemente, dicha administración no parenteral es para uso tópico.

La administración parenteral preferida es por inyección i.m. o s.c., muy preferiblemente por inyección s.c. profunda. Una característica importante de la composición de la invención es que la misma puede administrarse tanto por i.m. y s.c. como por otras vías sin toxicidad o efectos locales importantes. La misma es adecuada también para administración intracavitaria. La inyección s.c. profunda tiene la ventaja de ser menos profunda y menos dolorosa para el individuo que la inyección i.m. (profunda) utilizada para algunos depósitos actuales y es técnicamente muy adecuada en el caso presente dado que combina facilidad de inyección con riesgo bajo de efectos secundarios locales. Es una observación sorprendente de los presentes inventores que las formulaciones proporcionan liberación prolongada del agente activo a lo largo de un período de tiempo predecible tanto por inyección subcutánea como por inyección intramuscular. Por tanto, esto permite variar ampliamente el sitio de inyección y permite que la dosis se administre sin consideración detallada de la profundidad del tejido en el sitio de inyección.

Las preformulaciones basadas en matriz lipídica de la presente invención proporcionan composiciones de depósito de cristal líquido no laminares después de la exposición a fluidos acuosos, especialmente *in vivo*. Como se utiliza en esta memoria, la expresión "no laminar" se utilizan para indicar una fase de cristal líquido (tal como una fase cúbica o hexagonal) normal o inversa o la fase L₃ o cualquier combinación de las mismas. El término cristal líquido indica todas las fases de cristal líquido hexagonales o cúbicas y/o todas las mezclas de las mismas. Hexagonal, como se utiliza en esta memoria, indica hexagonal "normal" o "inverso" (preferiblemente inverso) y "cúbico" indica cualquier fase de cristal líquido cúbica a no ser que se especifique otra cosa. El lector experto no tendrá dificultad alguna en identificar aquellas composiciones que tienen un comportamiento de fase apropiado por referencia a la descripción y los Ejemplos proporcionados en esta memoria, y a WO2005/117830, pero el área de composición más favorable para el comportamiento de fase es donde la ratio de componentes a:b se encuentra en la región de igualdad (v. g. alrededor de 35:65 a 65:35, preferiblemente 42:58 a 58:42, muy preferiblemente 46:54 a 54:46).

Es importante apreciar que las preformulaciones de la presente invención son de viscosidad baja. Como resultado, estas preformulaciones no tienen que encontrarse en ninguna fase de cristal líquido a granel, dado que todas las fases de cristal líquido tienen una viscosidad significativamente mayor que podría administrarse por jeringuilla o dispensador de nebulización. Las preformulaciones de la presente invención se encontrarán por tanto en un estado no de cristal líquido, tal como una solución, fase L₂ o L₃, particularmente solución o L₂. La fase L₂ como se utiliza a lo largo de esta memoria es preferiblemente una fase L₂ "hinchada" que contiene más de 10% en peso de disolvente (componente c) que tiene un efecto reductor de la viscosidad. Esto está en contraste con una fase L₂ "concentrada" o "no hinchada" que no contiene disolvente alguno, o una cantidad menor de disolvente, o que contiene un disolvente (o mezcla) que no proporciona la disminución de viscosidad asociada con los disolventes de viscosidad baja que contienen oxígeno especificados en esta memoria.

Después de la administración, las preformulaciones basadas en lípidos preferidas de la presente invención sufren una transición de estructura de fases desde una mezcla de viscosidad baja a una composición de depósito de viscosidad alta (generalmente adherente a los tejidos). Por lo general esta será una transición desde una mezcla molecular, fase L₂ y/o L₃ hinchada a una o más fases de cristal líquido (de alta viscosidad) tales como fases de cristal líquido hexagonales o cúbicas normales o inversas, o mezclas de las mismas. Transiciones de fase adicionales pueden también tener lugar después de la administración. Obviamente, no es necesaria una transición de fase completa para el funcionamiento de la invención, pero al menos una capa superficial de la mezcla administrada formará una estructura de cristal líquido. Generalmente, esta transición será rápida para al menos la región superficial de la formulación administrada (aquella parte que está en contacto directo con el aire, las superficies corporales y/o los fluidos corporales). Esta tendrá muy preferiblemente una duración de unos pocos segundos o minutos (v. g. desde 1 segundo hasta 30 minutos, preferiblemente hasta 10 minutos, más preferiblemente 5 minutos o menos). El resto de la composición puede cambiar de fase a una fase de cristal líquido más lentamente por difusión y/o a medida que se dispersa la región superficial.

Sin ligarse a la teoría, se cree que después de la exposición (v. g. a los fluidos corporales), las preformulaciones de la invención pierden algo o la totalidad del disolvente orgánico incluido en ellas (v. g. por difusión) e incorporan fluido acuoso del medio corporal (v. g. el medio *in vivo*). En el caso de una matriz lipídica, al menos una parte de la formulación genera una estructura no laminar, particularmente una estructura de fase de cristal líquido. En la mayoría de los casos estas estructuras no laminares son altamente viscosas y no se disuelven o dispersan fácilmente en el medio *in vivo*. El resultado es un "depósito" monolítico generado *in vivo* con solo un área limitada de exposición a los fluidos del cuerpo. Adicionalmente, debido a que la estructura no laminar tiene grandes regiones polares y apolares y regiones límite, el depósito lipídico es altamente eficaz en la solubilización y estabilización de agentes activos tales como péptidos y en la protección de estos contra los mecanismos de degradación. A medida que la composición de depósito formada a partir de la preformulación se degrada gradualmente durante un periodo de días, semanas o meses, el agente activo se libera y/o dispersa gradualmente desde la composición. Dado que el medio interior de la composición de depósito está relativamente protegido, las preformulaciones de la invención son muy adecuadas para agentes activos que tienen una semivida biológica relativamente corta (véase arriba).

Los sistemas de depósito formados por las formulaciones de la presente invención son muy eficaces en la protección del agente activo contra la degradación, y por tanto permiten un periodo de liberación prolongado. Se han llevado a cabo ensayos comparativos entre el producto de liberación lenta PLGA conocido y formulaciones preferidas de la presente invención que contienen GDO, PC de soja, etanol y agentes activos. Estos indican que las formulaciones de la presente invención conducen a una menor degradación en condiciones *in vivo* simuladas que las composiciones conocidas. Las formulaciones de la invención pueden proporcionar así depósitos *in vivo* de agonistas del receptor de GLP-1 que requieren administración solamente una vez cada 7 a 360 días (v. g. 20 a 360 días), preferiblemente 30 a 240 días (v. g. 30 a 168 días), más preferiblemente 60 a 180 días (v. g. alrededor de 90 días, tal como 60 a 120 ó 90 ± 7 días). Alternativamente, en una realización preferida adicional, las duraciones son algo más cortas, preferiblemente 10 a 240 días (e. g. 20 a 168 días), más preferiblemente 14 a 180 días (v. g. alrededor de 60 días, tal como 6 a 10 semanas). Evidentemente, es deseable un periodo de liberación estable más largo para comodidad y cumplimiento del paciente, además de exigir menos tiempo de los profesionales de atención sanitaria si la composición no puede autoadministrarse. Donde la composición debe autoadministrarse, el cumplimiento por parte del paciente puede verse favorecido por una administración semanal (v. g. cada 7 días,

opcionalmente ± 1 día) o mensual (v. g. cada 28 o 30 días (opcionalmente ± 7 días)) a fin de que no se olvide la necesidad de administración.

Una ventaja considerable de los precursores de depósito de la presente invención es que los mismos son fases homogéneas estables. Es decir, que los mismos pueden almacenarse durante periodos considerables (preferiblemente al menos 6 meses) a la temperatura ambiente o en el refrigerador, sin separación de fases. Además de proporcionar almacenamiento ventajoso y facilidad de administración, esto hace posible que la dosis del agonista del receptor de GLP-1 se seleccione con referencia a la especie, edad, sexo, peso, y/o estado físico del sujeto individual, mediante la inyección de un volumen seleccionado.

La presente invención proporciona por tanto métodos que comprenden la selección de una cantidad específica de dosis para un individuo, particularmente por peso del individuo. El medio para esta selección de dosis es la elección del volumen de administración.

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

Todas las proporciones indicadas en esta memoria pueden variarse opcionalmente en hasta 10% de la cantidad especificada, opcional y preferiblemente en hasta 5%.

El componente a) comprende, está constituido esencialmente por o está constituido preferiblemente por GDO.

El componente b) comprende, está constituido esencialmente por o está constituido preferiblemente por PC de soja.

El componente c) comprende, está constituido esencialmente por o está constituido preferiblemente por un alcohol de 1, 2, 3 o 4 carbonos, preferiblemente isopropanol o más preferiblemente etanol.

El componente e) comprende, está constituido esencialmente por o está constituido preferiblemente por ácido metanosulfónico (MeSulf), ácido bencenosulfónico (BzSulf), ácido toluenosulfónico (TSulf), o cloruro de hidrógeno anhidro.

La preformulación contiene al menos un agonista del receptor de GLP-1 seleccionado de los descritos o a los que se hace referencia en esta memoria, preferiblemente GLP-1 (7-37), GLP-1 (7-36)amida, Liraglutida, AVE-010, TH-0318, LY 548806 o exenatida.

La preformulación tiene una viscosidad baja como se indica en esta memoria.

La preformulación comprende una matriz lipídica y forma una fase de cristal líquido como se indica en esta memoria después de administración *in vivo*.

La preformulación genera un depósito después de la administración *in vivo*, depósito que libera al menos un agonista del receptor de GLP-1 a un nivel terapéutico a lo largo de un periodo de al menos 7 días, preferiblemente al menos 21 días, más preferiblemente al menos 30 días.

La preformulación tiene una carga mayor de agente activo peptídico (v. g. agonista del receptor de GLP-1) que es estable en la misma formulación en ausencia del componente de ajuste del pH e) (ácido soluble en lípidos).

La preformulación tiene una carga mayor de agente activo peptídico (v. g. agonista del receptor de GLP-1) que puede obtenerse por equilibración a 25°C de la misma formulación en ausencia del componente de ajuste del pH e).

En combinación con las características y características preferidas indicadas en esta memoria, el o los métodos no terapéuticos de tratamiento cosmético de la presente invención puede(n) tener una o más de las características preferidas siguientes, independientemente o en combinación:

El método comprende la administración de al menos una formulación con una o más características preferidas como se han indicado arriba;

El método comprende la administración de al menos una formulación como se indica en esta memoria por inyección i.m., s.c. o preferiblemente s.c. profunda.

El método comprende la administración por medio de un dispositivo de administración prellenado como se indica en esta memoria.

El método comprende la administración por medio de una aguja no mayor que el calibre 20, preferiblemente más pequeña que el calibre 20, y muy preferiblemente calibre 23 o más pequeña.

El método comprende una sola administración cada 7 a 360 días, preferiblemente 7 a 120 días, más preferiblemente 14 a 60 días.

5 El método comprende una sola administración cada 14 a 180 días, preferiblemente alrededor de 60 días.

En combinación con las características y características preferidas indicadas en esta memoria, los dispositivos prellenados de la invención pueden tener una o más de las siguientes características preferidas, independientemente o en combinación:

10 Los mismos contienen una formulación preferida como se indica en esta memoria.

Comprenden una aguja más pequeña que el calibre 20, preferiblemente no mayor que el calibre 23.

15 Contienen una sola dosis de 0,05 a 250 mg de agonista del receptor de GLP-1, preferiblemente 0,1 a 100 mg y más preferiblemente 1-50 mg.

Contienen GLP-1(7-37), GLP-1(7-36)amida, TH-0318, Liraglutida, exenatida o AVE-010, en una cantidad de alrededor de 0,05 a 250 mg.

20 Contienen una mezcla homogénea de una composición de la invención en forma lista para inyectar.

Contienen una formulación de los componentes a) a c) para combinación con un agonista del receptor de GLP-1 formando con ello una preformulación de la invención.

25 Contienen un agonista del receptor de GLP-1 para combinación con una formulación de los componentes a) a c), formando con ello una preformulación de la invención.

30 Contienen un volumen total para administración no mayor que 5 ml, preferiblemente no mayor que 3 ml, más preferiblemente no mayor que 2 ml.

En combinación con las características y características preferidas indicadas en esta memoria, los kits de la invención pueden tener una o más de las características preferidas siguientes, independientemente o en combinación:

35 Contienen una formulación preferida como se indica en esta memoria.

Contienen un dispositivo prellenado como se indica en esta memoria.

40 Contienen una aguja más pequeña que el calibre 20, preferiblemente no mayor que el calibre 23.

Contienen una sola dosis de 0,05 a 250 mg de agonista del receptor de GLP-1, preferiblemente 0,1 a 100 mg y más preferiblemente 1-50 mg.

45 Contienen GLP-1(7-37), GLP-1(7-36)amida, TH-0318, Liraglutida, o AVE-010, en una cantidad de alrededor de 0,05 a 250 mg.

Contienen un "kit de dos compartimientos" que comprende al menos dos recipientes que contienen una formulación lipídica de la invención y un polvo de agonista del receptor de GLP-1, respectivamente.

50 Contienen un volumen total para administración no mayor que 5 ml, preferiblemente no mayor que 3 ml, y más preferiblemente no mayor que 2 ml.

Contienen instrucciones para administración por una vía y/o con una frecuencia como se indica en esta memoria.

55 Contienen instrucciones para la administración para su uso en un método de tratamiento como se describe en esta memoria.

60 La invención se ilustrará adicionalmente por referencia a los Ejemplos no limitantes que siguen y las Figuras adjuntas, en las cuales:

La Figura 1 muestra el efecto reductor de la viscosidad por adición de disolventes.

65 La Figura 2 presenta datos de estabilidad que respaldan la estabilidad muy favorable al almacenamiento obtenida con las composiciones de formulación de la invención.

La Figura 3 muestra el nivel de productos de descomposición en una composición de la invención almacenada durante 4 semanas a 5°C.

Ejemplos

Ejemplo 1: Disponibilidad de varias fases de cristal líquido en el depósito por elección de la composición

Se prepararon formulaciones inyectables que contenían proporciones diferentes de fosfatidil-colina (PC) ("SPC" – Lipoid S100) y dioleato de glicerol (GDO) y con etanol (EtOH) como disolvente para ilustrar que es posible acceder a diversas fases de cristal líquido después de equilibración de la formulación del precursor de depósito con exceso de agua.

Se pesaron cantidades apropiadas de PC, GDO y EtOH en viales de vidrio y la mezcla se puso en una máquina de sacudidas hasta que la PC se disolvió completamente para formar una solución líquida clara. Se añadió luego GDO para formar una solución inyectable homogénea.

Cada formulación se inyectó en un vial y se equilibró con exceso de agua. El comportamiento de fases se evaluó visualmente y entre polarizadores cruzados a 25°C. Los resultados se presentan en la Tabla 1,

TABLA 1

Formulación	PC (% en peso)	GDO (% en peso)	EtOH (% en peso)	Fase en H ₂ O
A	22,5	67,5	10,0	L ₂
B	28,8	61,2	10,0	I ₂
C	45,0	45,0	10,0	I ₂ /H _{II}
D	63,0	27,0	10,0	H _{II} /L _α

L₂ = fase micelar inversa

I₂ = fase de cristal líquido cúbica inversa

H_{II} = fase de cristal líquido hexagonal inversa

L_α = fase laminar

Ejemplo 2

Viscosidad en PC/GDO (5:5) o PC/GDO (4:6) después de la adición de disolvente (EtOH, PG y NMP)

Una mezcla de PC/GDO/EtOH con aproximadamente 25% de EtOH se fabricó conforme al método del Ejemplo 1. La totalidad, o prácticamente la totalidad, del EtOH se eliminó de la mezcla con un evaporador rotativo (vacío, 40°C durante 1 hora, seguido por 50°C durante 2 h) y la mezcla resultante se pesó en un vial de vidrio, después de lo cual se añadió 1, 3, 5, 10 o 20% de un disolvente (EtOH, propilenglicol (PG) o n-metil-pirrolidona (NMP)). Se dejó que las muestras se equilibraran durante varios días antes de medir la viscosidad con un reómetro CarriMed CSL 100 equipado con ajuste de abertura automático.

Este ejemplo ilustra claramente la necesidad de disolvente con ciertos precursores de depósito a fin de obtener una formulación inyectable (véase Figura 1). La viscosidad de las mezclas PC/GDO exentas de disolvente aumenta con la ratio creciente de PC. Los sistemas con ratio PC/GDO baja (más GDO) pueden inyectarse con una concentración menor de disolvente.

Ejemplo 3: Degradación de la formulación de depósito en la rata

Se inyectaron diversos volúmenes (1, 2, 6 ml/kg) del precursor de depósito (36% en peso de PC, 54% en peso de GDO, y 10% en peso de EtOH) en la rata y se eliminaron de nuevo después de un periodo de 14 días. Se encontró que estaban todavía presentes subcutáneamente en la rata cantidades sustanciales de las formulaciones después de dicho tiempo, véase la Tabla 3.

TABLA 3

Dosis (ml/kg)	Diámetro medio el día 3 (mm)	Diámetro medio el día 14 (mm)
1 (n=3)	15,8	12,5
2 (n=3)	18,5	15,3
6 (n=3)	23,3	19,3

Ejemplo 4. Preparación de una formulación de GLP-1 sin agente de ajuste del pH.

La sustancia de GLP-1 y los excipientes utilizados en los Ejemplos 4 a 8 se presentan en la Tabla siguiente.

Sustancia de GLP-1 y excipientes utilizados en los Ejemplos 4 a 8:

Nombre	Abreviatura	Suministrador
GLP-1(7-36)amida, sal acetato	GLP-1(Ac)	PolyPeptide Laboratories, Inc., CA, USA
Fosfatidilcolina de soja	SPC	Lipoid, Alemania
Dioleato de glicerol	GDO	Danisco, Dinamarca
Etanol (99,5%)	EtOH	Kemetyl, Suecia
Propilenglicol	PG	Apoteket, Suecia

Una formulación lipídica que comprendía 1,08 g de SPC, 1,08 g de GDO, 0,08 g de EtOH y 0,26 g de PG se mezcló en un vial de vidrio de 5 ml (composición: SPC/GDO/EtOH/PG = 43,2/43,2/3,2/10,4% en peso). El vial se puso en una mesa mezcladora (mezcladura de un lado a otro) durante aproximadamente 2 h a la temperatura ambiente. Se obtuvo una formulación transparente y homogénea.

Se pesaron 0,02 g de GLP-1(Ac) en un vial de vidrio de 2 ml y se añadieron 1,98 g de la formulación lipídica, preparada como anteriormente (dando un total de carga de GLP-1(Ac) de 1% en peso). La formulación se mezcló en un mezclador vorticial (para dispersar el polvo de GLP-1(Ac) en la formulación) y se puso luego en una mesa mezcladora a la temperatura ambiente para una mezcladura constante de un lado a otro. Después de 5 días, la muestra contenía todavía mucho GLP-1(Ac) sin disolver como se evaluó visualmente, y la muestra se centrifugó por tanto a 5000 revoluciones por minuto durante 15 minutos para obtener un sobrenadante claro.

Se ensayó la concentración de GLP-1 en el sobrenadante por un método HPLC en fase normal (NP) utilizando detección UV.

La concentración de GLP-1 ensayada (equivalentes, base - GLP-1(0)) en la muestra era 6,25 mg/g (0,625% en peso). Debido al largo tiempo de equilibración utilizado (5 días), este valor se toma como la concentración máxima de GLP-1 alcanzable en la formulación lipídica sin la adición de agente de ajuste del pH.

Ejemplo 5. Preparación de formulaciones de GLP-1 con ácido metanosulfónico (MeSulf) como agente de ajuste del pH.

Se preparó una formulación lipídica que comprendía SPC, GDO, EtOH, PG y MeSulf (Sigma-Aldrich, Suecia) como se describe en el Ejemplo 4. La composición lipídica era la siguiente: SPC/GDO/EtOH/PG/MeSulf = 43,2/43,2/3,0/10,0/0,5% en peso.

Se pesó la cantidad requerida de polvo de GLP-1(Ac) en viales de vidrio de 2 ml seguido por adición de la formulación lipídica en una cantidad apropiada para alcanzar cargas nominales de fármaco de aproximadamente 3 a 6% en peso de GLP-1(0). Las muestras se agitaron vorticialmente durante un breve periodo seguido por rotación continua de un lado a otro a la temperatura ambiente hasta que se obtuvieron muestras completamente homogéneas y transparentes (1-3 días).

La concentración de GLP-1 (expresada como equivalentes de GLP-1, base = GLP-1(0)) en las formulaciones respectivas como se determinó por HPLC se da en la Tabla siguiente.

Carga de fármaco GLP-1 en formulaciones lipídicas que contenían MeSulf

Formulación	Conc. nominal de GLP-1(0)/% en peso	Conc. de GLP-1(0) ensayada (HPLC)/% en peso	Exceso de carga de GLP-1 comparado con el Ejemplo 4*
A	3,00	3,07	4,91
B	3,73	3,77	6,03
C	4,61	4,58	7,33
D	5,43	5,36	8,54

*Calculado como la ratio entre la concentración ensayada de GLP-1(0) con MeSulf como agente de ajuste del pH y la concentración encontrada en la formulación sin MeSulf (Ejemplo 4)

Ejemplo 6. Preparación de una formulación de GLP-1 con cloruro de hidrógeno anhidro (HCl) como agente de ajuste del pH.

Se preparó una formulación lipídica que comprendía SPC, GDO, PG y EtOH·HCl (HCl 1,25M en EtOH de Fluka, Suecia) como se describe en el Ejemplo 4. La composición lipídica era la siguiente: SPC/GDO/PG/EtOH·HCl = 43,0/43,0/10,0/4,0% en peso.

- 5 Se pesó la cantidad requerida de polvo de GLP-1(Ac) en un vial de vidrio de 2 ml seguido por adición de la formulación lipídica. La muestra se agitó vorticialmente durante un breve periodo, seguido por rotación continua de un lado a otro a la temperatura ambiente hasta que se obtuvo una muestra completamente homogénea y transparente (1 día).
- 10 La concentración de GLP-1 (expresada como GLP-1 base = GLP-1(0)) en la formulación como se determinó por HPLC se da en la Tabla siguiente.

Carga de fármaco GLP-1 en las formulaciones lipídicas que contenían HCl

Formulación	Conc. nominal de GLP-1(0)/% en peso	Conc. de GLP-1(0) ensayada (HPLC)/% en peso	Exceso de carga de GLP-1 comparado con el Ejemplo 4*
E	3,68	3,66	5,86

*Calculado como la ratio entre la concentración ensayada de GLP-1(0) con HCl como agente de ajuste del pH y la concentración encontrada en la formulación sin HCl (Ejemplo 4).

Ejemplo 7. Preparación de formulaciones de GLP-1 que contienen polisorbato 80 (P80) y con ácido metanosulfónico (MeSulf) como agente de ajuste del pH.

- 20 Se preparó una formulación lipídica que comprendía SPC, GDO, P80 (Croda, EE. UU.), EtOH, PG y MeSulf como se describe en el Ejemplo 4. La composición lipídica era la siguiente: SPC/GDO/P80/EtOH/PG/MeSulf = 41,0/41,0/5,0/3,0/10,0/0,5% en peso.

- 25 Se pesó la cantidad requerida de polvo de GLP-1(Ac) en un vial de vidrio de 2 ml seguido por adición de la formulación lipídica en una cantidad apropiada para alcanzar cargas nominales de fármaco de 3, 4, 5 y 6% en peso de GLP-1(0). Las muestras se agitaron vorticialmente durante un breve periodo seguido por rotación continua de un lado a otro a la temperatura ambiente hasta que se obtuvieron muestras completamente homogéneas y transparentes (1-3 días) que indicaban la disolución completa de GLP-1 en la formulación lipídica.

Ejemplo 8. Estabilidad de GLP-1 en formulaciones que contienen MeSulf como agente de ajuste del pH.

- 30 Se prepararon formulaciones lipídicas que contenían MeSulf como se describe en el Ejemplo 4.

- 35 Se pesó la cantidad requerida de polvo de GLP-1(Ac) en viales de vidrio de 6 ml seguido por adición de la formulación lipídica en una cantidad apropiada para alcanzar cargas nominales de fármaco de 3% en peso de GLP-1(0). Las muestras se agitaron vorticialmente durante un breve periodo seguido por rotación continua de un lado a otro a la temperatura ambiente hasta que se obtuvieron muestras completamente homogéneas y transparentes (1-3 días). La composición nominal de las muestras se da en la Tabla siguiente.

Composición nominal (% en peso) de las formulaciones para el estudio de estabilidad

Formulación	GLP-1(0)*	SPC	DOPC**	GDO	PG	EtOH	MeSulf
F	3,0	41,7	-	41,7	10,0	3,0	0,5
G	3,0	-	41,7	41,7	10,0	3,0	0,5

*Equivalentes de GLP-1 base libre (GLP-1(0)).

**Dioleoil-fosfatidilcolina (DOPC) sintética de Lipoid, Alemania.

Las muestras se llenaron en viales de vidrio de 1 ml, tapados con tapones de caucho recubiertos de teflón, y se guardaron a 5°C en una cámara climatizada Termak. Al cabo de 4 semanas, se retiraron las muestras para análisis del contenido de GLP-1, ID y productos de degradación utilizando un ensayo HPLC en fase normal y detección UV (214 nm). Los resultados presentados en las figuras 2 y 3 revelan la estabilidad al almacenamiento sumamente favorable de las formulaciones, esencialmente sin degradación alguna (dentro de los límites de error del ensayo) de GLP-1 durante el periodo de tiempo investigado.

REIVINDICACIONES

- 1) Una preformulación no acuosa que comprende una mezcla de viscosidad baja de:
 - a) 30-70% en peso de al menos un diacil-lípido neutro;
 - b) 30-60% en peso de al menos un fosfolípido;
 - c) al menos un disolvente orgánico biocompatible;
 - d) al menos un agente activo peptídico; y
 - e) al menos un ácido soluble en lípidos seleccionado de ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico y HCl; en donde el ácido soluble en lípidos está presente en una ratio molar de agente activo peptídico a ácido soluble en lípidos comprendida en el intervalo de 1:1 a 1:30; en donde la mezcla de viscosidad baja tiene una viscosidad de 1 a 1000 mPas a 20°C; en donde la preformulación forma, o es capaz de formar, al menos una estructura de fase de cristal líquido por contacto con un fluido acuoso.
- 2) Una preformulación no acuosa conforme a la reivindicación 1 que comprende:
 - a) 30-70% en peso de al menos un diacil-glicerol;
 - b) 30-60% en peso de al menos una fosfatidil-colina;
 - c) al menos un disolvente orgánico biocompatible que contiene oxígeno;
 - d) al menos un agente activo peptídico; y
 - e) al menos un ácido soluble en lípidos seleccionado de ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico y HCl.
- 3) Una preformulación no acuosa conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el agente activo peptídico es un agonista del receptor de GLP-1.
- 4) Una preformulación no acuosa conforme a las reivindicaciones 1 a 3, en donde el disolvente orgánico está presente a un nivel de 0,1 a 20% en peso.
- 5) Una preformulación no acuosa conforme a las reivindicaciones 1 a 4, en donde el disolvente orgánico comprende etanol y opcionalmente propilenglicol.
- 6) Un proceso para la formación de una preformulación no acuosa adecuada para la administración de un agente bioactivo peptídico a un individuo, comprendiendo dicho proceso formar una mezcla de viscosidad baja de:
 - a) al menos un diacil-lípido neutro;
 - b) al menos un fosfolípido;
 - c) al menos un disolvente orgánico biocompatible;
 y disolver o dispersar al menos un agente activo peptídico, y al menos un ácido soluble en lípidos seleccionado de ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico y HCl, en la mezcla de viscosidad baja, o en al menos uno de los componentes a), b) o c) antes de formar la mezcla de viscosidad baja; en donde la preformulación formada es una preformulación conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
- 7) Un método no terapéutico de tratamiento cosmético de un individuo humano o mamífero no humano que comprende administrar a dicho individuo una preformulación no acuosa conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
- 8) Una preformulación no acuosa conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en la formación *in vivo* de un depósito para el tratamiento de diabetes tipo I, diabetes tipo II, peso corporal excesivo y/u obesidad, en donde las preformulaciones comprenden un agonista del receptor de GLP-1.
- 9) Un dispositivo de administración pre-llenado que contiene una preformulación no acuosa conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
- 10) Un kit que comprende un dispositivo de administración conforme a la reivindicación 9.
- 11) Una preformulación no acuosa conforme a la reivindicación 1, que comprende:
 - a) 30-70% en peso de al menos un diacil-glicerol;
 - b) 30-60% en peso de al menos una fosfatidil-colina;
 - c) al menos un disolvente orgánico biocompatible que contiene oxígeno;
 - d) al menos un agente activo peptídico; y
 - e) HCl.

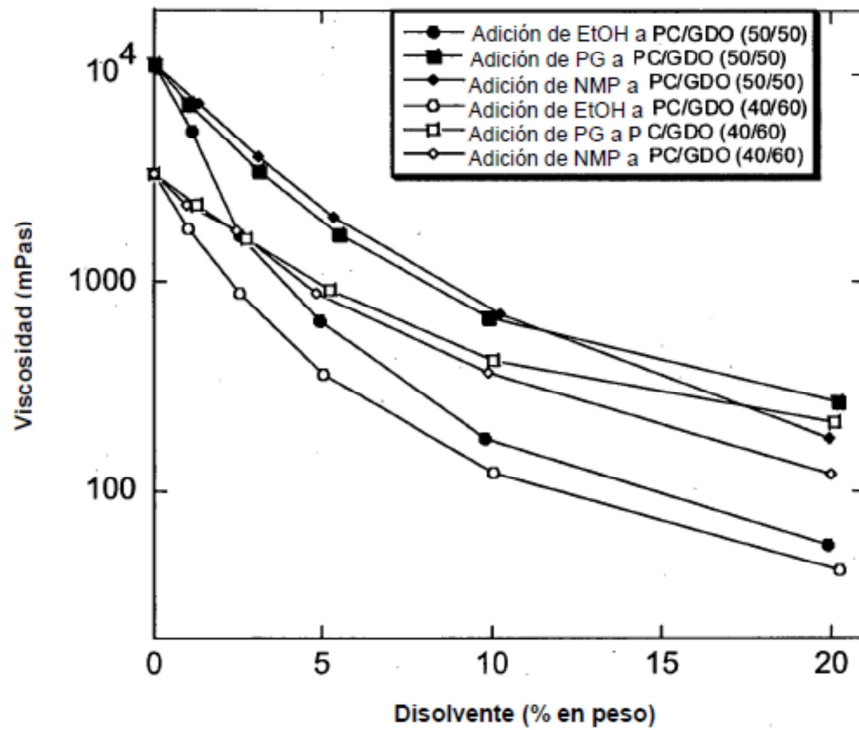


Figura 1, Disminución en la viscosidad a 25°C del precursor de depósito por adición de disolventes. PC/GDO (5/5) es un precursor para una fase hexagonal inversa H_{II} y PC/GDO (4/6) es un precursor para una fase cúbica inversa I_2 .

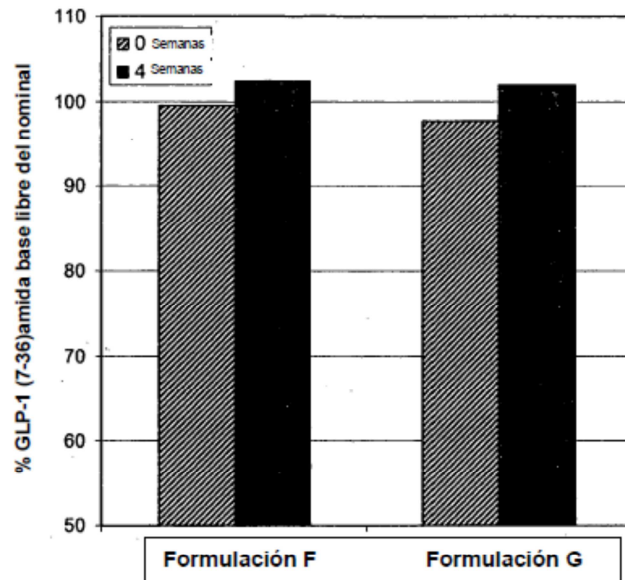


Figura 2, Contenido ensayado (HPLC) de GLP-1 base libre (expresado como % del contenido nominal) en las Formulaciones F y G (Tabla 4) después de 0 y 4 semanas de almacenamiento a 5°C.

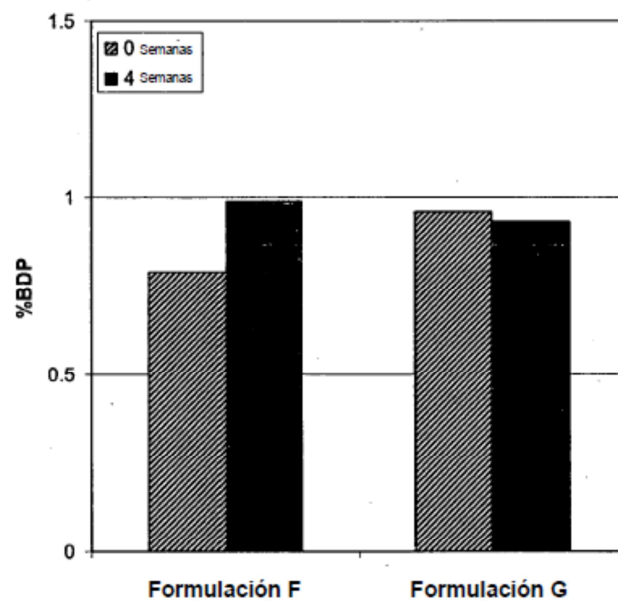


Figura 3. Productos de Descomposición (BDPs) ensayados (en % de área total a 214 nm) en las formulaciones F y G (Tabla 4) después de 0 y 4 semanas de almacenamiento a 5°C.