

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 809 178**

51 Int. Cl.:

A61P 5/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.09.2009 PCT/US2009/056058**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.03.2010 WO10028257**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.09.2009 E 09812292 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 2341905**

54 Título: **Formulaciones de liberación sostenida utilizando vehículos no acuosos**

30 Prioridad:

04.09.2008 US 94381 P

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

03.03.2021

73 Titular/es:

**AMYLIN PHARMACEUTICALS, LLC (50.0%)
9360 Towne Centre Drive
San Diego, CA 92121, US y
ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS LP (50.0%)**

72 Inventor/es:

**HOUCHIN, MARY, L.;
LEE, ROBIN, H.;
QI, HONG;
OEHRMAN, GREG;
JENNINGS, ROBERT, N. y
COLEMAN, SCOTT, H.**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 809 178 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de liberación sostenida utilizando vehículos no acuosos

5 **Antecedentes**

Las formulaciones inyectables de liberación sostenida ofrecen la oportunidad de proporcionar cantidades terapéuticas de principios farmacéuticos activos durante un periodo prolongado de tiempo a partir de una sola inyección, eliminando así la necesidad de inyecciones una o dos veces al día. Las formulaciones inyectables actualmente disponibles de liberación sostenida que utilizan, por ejemplo, microesferas y un vehículo acuoso, conllevan varias desventajas. Las formulaciones no ofrecen estabilidad a largo plazo en el vehículo acuoso, por lo tanto, se requiere un envase y almacenamiento por separado para las microesferas y el vehículo acuoso, y el paciente debe tomar varias medidas para combinar las microesferas y el vehículo acuoso antes de administrar la inyección.

15 Otra desventaja de las formulaciones de microesferas inyectables disponibles actualmente es una gran liberación inmediata después de la inyección, lo que provoca una indeseable liberación *in vivo* de principio farmacéutico activo en una sola liberación inmediata. Cuando los medicamentos tienen efectos secundarios tóxicos o perjudiciales, esto no es deseable.

20 Existe la necesidad de formulaciones y métodos para administrar de manera segura formulaciones farmacéuticas de liberación sostenida a los pacientes para que se libere el principio activo *in vivo* durante un periodo prolongado de tiempo y sin una liberación inmediata inicial inaceptable. Idealmente, el principio activo se libera para mantener los niveles dentro de la ventana terapéutica, es decir, en el intervalo de concentración superior al necesario para provocar el efecto clínico deseado, pero por debajo de aquel donde los efectos secundarios indeseables superan los beneficios del fármaco. También es necesario que este principio farmacéutico activo se proporcione de una manera que sea fácil y conveniente para que el paciente se autoadministre y que se proporcione en una formulación que mantenga la estabilidad durante un largo periodo de tiempo en estado líquido. La divulgación se dirige a estos, así como a otros fines importantes.

30 **Sumario**

La divulgación proporciona formulaciones que comprenden microesferas que contienen principios farmacéuticos activos, donde las microesferas están suspendidas en un vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones son formulaciones de microesferas inyectables monocomponente, de modo que no requieran que el paciente mezcle la formulación con un vehículo farmacéuticamente aceptable antes de la inyección. La divulgación ofrece distintas ventajas sobre las formulaciones anteriores de dos componentes al proporcionar una larga vida útil de la composición en el vehículo, liberación sostenida del principio farmacéutico activo, un vehículo menos complejo, un vehículo más fácil de fabricar, un aparato de inyección-administración menos complejo, un kit con menos componentes y facilidad de uso por parte de los pacientes.

40 La presente invención proporciona una formulación fabricada premezclada para inyección que comprende una suspensión de

- 45 (i) un vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable que comprende uno o más triglicéridos de ácidos grasos C₆-C₁₂ y
(ii) microesferas que comprenden un polímero biodegradable y biocompatible que es un polímero de poli(lactida-co-glicólido) y un principio farmacéutico activo que es exenatida.

50 Preferentemente, las microesferas han dispersado en la misma 1 % a 10 % (p/p) de exenatida y 0,1 % a 5 % (p/p) de azúcar; particularmente, en donde el azúcar es glucosa, dextrosa, galactosa, maltosa, fructosa, manosa, sacarosa, lactosa, trehalosa, rafinosa, acarbosa, glicol, glicerol, eritritol, treitol, arabitól, ribitol, sorbitol, dulcitol, iditol, isomalt, maltitol, lactitol, manitol, xilitol o una combinación de dos o más de los mismos.

55 Más preferentemente, el vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable es un aceite de coco fraccionado o no fraccionado, un aceite de palma fraccionado o no fraccionado, un aceite de grano de palma fraccionado o no fraccionado, un aceite de sésamo fraccionado o no fraccionado, un aceite de soja fraccionado o no fraccionado, un aceite de almendras fraccionado o no fraccionado, un aceite de colza fraccionado o no fraccionado, un aceite de maíz fraccionado o no fraccionado, un aceite de girasol fraccionado o no fraccionado, un aceite de cacahuete fraccionado o no fraccionado, un aceite de oliva fraccionado o no fraccionado, un aceite de ricino fraccionado o no fraccionado, un aceite de soja fraccionado o no fraccionado, un aceite de cártamo fraccionado o no fraccionado, un aceite de semilla de algodón fraccionado o no fraccionado, oleato de etilo, o una combinación de dos o más de los mismos.

60 En una realización preferida, el vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable comprende además uno o más monoglicéridos, uno o más diglicéridos, uno o más triglicéridos o una combinación de dos o más de los mismos.

65 En otra realización preferente, el vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable comprende

- (i) un triglicérido que comprende un éster de un ácido graso C₆;
- (ii) un triglicérido que comprende ésteres de un ácido graso C₈;
- (iii) un triglicérido que comprende un éster de un ácido graso C₁₀;
- 5 (iv) un triglicérido que comprende un éster de un ácido graso C₁₂;
- (v) un triglicérido que comprende ésteres de tres ácidos grasos C₈;
- (vi) un triglicérido que comprende ésteres de tres ácidos grasos C₁₀;
- (vii) un triglicérido que comprende ésteres de dos ácidos grasos C₈ y un ácido graso C₁₀;
- (viii) un triglicérido que comprende ésteres de dos ácidos grasos C₁₀ y un ácido graso C₈;
- 10 (ix) un triglicérido que comprende ésteres de dos ácidos grasos C₈ y un ácido graso C₆;
- (x) un triglicérido que comprende ésteres de dos ácidos grasos C₁₀ y un ácido graso C₆;
- (xi) un triglicérido que comprende ésteres de un ácido graso C₈, un ácido graso C₁₀ y un ácido graso C₁₂;
- (xii) un triglicérido que comprende ésteres de un ácido graso C₈, un ácido graso C₁₀ y un ácido graso C₆ o
- (xiii) una combinación de dos o más de los mismos.

15 En una realización preferida adicional, el vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable comprende un triglicérido que comprende ésteres de

- (i) 0 a 2 % en peso de ácido graso C₆, 65 a 80 % en peso de ácido graso C₈, 20 a 35 % en peso de ácido graso C₁₀ y 0 a 2 % en peso de ácido graso C₁₂;
- 20 (ii) 0 a 2 % en peso de ácido graso C₆, 50 a 65 % en peso de ácido graso C₈, 30 a 45 % en peso de ácido graso C₁₀ y 0 a 2 % en peso de ácido graso C₁₂;
- (iii) 0 a 2 % en peso de ácido graso C₆, 45 a 65 % en peso de ácido graso C₈, 30 a 45 % en peso de ácido graso C₁₀, 0 a 3 % en peso de ácido graso C₁₂; y 0 a 5 % en peso de ácido linoleico; o
- 25 (iv) 0 a 2 % en peso de ácido graso C₆, 45 a 55 % en peso de ácido graso C₈, 30 a 40 % en peso de ácido graso C₁₀, 0 a 3 % en peso de ácido graso C₁₂ y 10 a 20 % en peso de ácido succínico.

30 Preferentemente, en dicha formulación, el vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable comprende 0 a 2 % en peso de ácido graso C₆, 50 a 65 % en peso de ácido graso C₈, 30 a 45 % en peso de ácido graso C₁₀ y 0 a 2 % en peso de ácido graso C₁₂.

En esas realizaciones, se prefiere que los triglicéridos comprendan hasta 2 % de ácidos grasos C₁₄.

35 Es un aspecto preferido de la invención que la formulación comprenda además un excipiente farmacéuticamente aceptable; particularmente, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es un azúcar, un alcohol de azúcar, un antioxidante, un conservante o una combinación de dos o más de los mismos; y/o, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es sacarosa, glucosa, dextrosa, galactosa, maltosa, trehalosa, fructosa, maltodextrina, glicol, glicerol, eritritol, treitol, arabitol, ribitol, sorbitol, dulcitol, iditol, isomalt, maltitol, lactitol, manitol, xilitol, ácido benzoico, ácido sórbico, meta cresol, benzoato de sodio, sorbato de potasio, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, cloruro de benzalconio, metabisulfito de sodio, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, sulfito sódico, tocoferol, timol, ascorbato, galato de propilo o una combinación de dos o más de los mismos.

40 También es un aspecto preferido de la invención que la formulación no comprenda además un agente formador de gel.

45 También se proporciona la formulación de la invención para usar en el tratamiento de la diabetes, estimulación de la liberación de insulina; bajada del glucagón en plasma; reducción de la ingesta de alimentos; reducción del apetito; disminución de la motilidad gástrica; retraso del vaciado gástrico; bajada de los niveles de lípidos en plasma; tratamiento de la intolerancia alterada a la glucosa; tratamiento de la hiperglucemia; tratamiento de la obesidad;

50 tratamiento del sobrepeso; tratamiento de la enfermedad del hígado graso; o tratamiento la esteatohepatitis no alcohólica en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente la formulación de la invención.

Preferentemente, la formulación es para su uso en el tratamiento de la diabetes; estimulación de la liberación de insulina; bajada del glucagón en plasma; reducción de la ingesta de alimentos; reducción del apetito; disminución de la motilidad gástrica; o retraso del vaciado gástrico.

55

La divulgación proporciona formulaciones de liberación sostenida que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable que consiste esencialmente en uno o más triglicéridos que comprenden ácidos grasos C₆-C₁₂; y microesferas que consisten esencialmente en un polímero de poli(lactida-co-glicólido) que ha dispersado en el mismo

60 aproximadamente 1 % a 10 % (p/p) de exenatida y aproximadamente 0,1 % a 5 % (p/p) de un azúcar; en donde la proporción de lactida:glicólido en el polímero es aproximadamente 70:30 a 30:70, o aproximadamente 1:1. En una realización, la exenatida está presente en una cantidad de 1 % a 5 % (p/p) o 5 % (p/p) y el azúcar está presente en una cantidad de 2 % (p/p). El azúcar puede ser, por ejemplo, glucosa, dextrosa, galactosa, maltosa, fructosa, manosa, sacarosa, lactosa, trehalosa, rafinosa, acarbosa, glicol, glicerol, eritritol, treitol, arabitol, ribitol, sorbitol, dulcitol, iditol,

65 isomalt, maltitol, lactitol, manitol, xilitol o una combinación de dos o más de los mismos. En una realización, el azúcar es sacarosa. La formulación es una suspensión mediante la cual las microesferas se suspenden en el vehículo. En

una realización, el volumen total de poros de las microesferas es de aproximadamente 0,1 ml/g o menos, según lo determinado mediante la porosimetría de intrusión de mercurio, para proporcionar un perfil de liberación que tenga una relación de concentración sérica máxima de exenatida durante el período de liberación ($C_{m\acute{a}x}$) a la concentración sérica promedio de exenatida durante el período de liberación (C_{pro}) de aproximadamente 3 o menos. Además, aunque las microesferas están formuladas en aceite (es decir, un vehículo como se divulga en el presente documento), las microesferas no tienen necesariamente aceite contenido dentro de los espacios o poros interiores, o dentro de un número sustancial de espacios o poros interiores, de las microesferas, y aún así pueden lograr las sorprendentes propiedades divulgadas en el presente documento.

La divulgación proporciona formulaciones de liberación sostenida que comprenden un vehículo no acuoso y microesferas farmacéuticamente aceptables que comprenden un polímero biodegradable y biocompatible y un principio farmacéutico activo. En una realización, el volumen total de poros de las microesferas es de aproximadamente 0,1 ml/g o menos, según lo determinado mediante la porosimetría de intrusión de mercurio, para proporcionar un perfil de liberación que tenga una relación de concentración sérica máxima del principio farmacéutico activo durante el período de liberación ($C_{m\acute{a}x}$) a la concentración sérica promedio del principio farmacéutico activo durante el período de liberación (C_{pro}) de aproximadamente 3 o menos. Además, aunque las microesferas están formuladas en aceite (es decir, un vehículo como se divulga en el presente documento), en algunas realizaciones, las microesferas no tienen aceite contenido dentro de los espacios o poros interiores, o no tienen aceite dentro de un número sustancial de espacios o poros interiores de las microesferas, y aun así pueden lograr las sorprendentes propiedades divulgadas en el presente documento. La formulación es una suspensión mediante la cual las microesferas se suspenden en el vehículo. El vehículo no acuoso puede ser un aceite, tales como aceites fraccionados, triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos, diésteres de propilenglicol y ácidos grasos, y similares.

En una realización, el principio activo no es soluble en el vehículo. En varias otras realizaciones, el principio activo tiene una solubilidad en el vehículo de menos de 0,01 mg/ml, o menos de 0,05 mg/ml o menos de 0,1 mg/ml o menos de 0,5 mg/ml o menos de 1 mg/ml. En otras realizaciones más, el principio farmacéutico activo tiene una solubilidad en el vehículo de tal manera que menos de 10 % del principio activo en la formulación está contenido dentro del vehículo con 90 % restante contenido dentro de las micropartículas. En realizaciones adicionales, menos de 5 % o menos de 2 % o menos de 1 % o menos de 0,5 % del principio activo está contenido en el vehículo. En otras realizaciones adicionales donde es deseable tener algún principio activo disponible de inmediato, también se puede incorporar directamente al vehículo en una cantidad farmacéuticamente efectiva.

La divulgación proporciona un kit, disponible para un paciente o proveedor de servicios médicos. El kit contiene un envase con una formulación de la invención e instrucciones de uso. En una realización, el envase es un inyector de pluma. El inyector de pluma puede ser un inyector de pluma de dosis única o un inyector de pluma multidosis. En una realización, el envase es un vial, que puede ser un vial de dosis única o un vial de dosis múltiples. En otra realización, el envase es un cartucho, tal como un cartucho para usar en un aparato de inyección. El cartucho puede ser un cartucho monodoso o multidoso. En diferentes realizaciones, el kit contiene 1, 2, 3, 4 o incluso 5 o más de dichos envases que llevan una formulación de la invención. Una ventaja adicional de las formulaciones es que, en una realización, el envase se proporciona sin conservantes. Pero en otras realizaciones, un conservante puede ser soluble en el vehículo seleccionado y proporcionarse en la formulación.

También se proporciona una formulación premezclada de la invención para inyección que consiste esencialmente en una suspensión de:

- (i) un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende uno o más triglicéridos de ácidos grasos C_6 - C_{12} ; y
- (ii) microesferas que consisten esencialmente en un polímero de poli(lactida-co-glicólido) que ha dispersado en la misma aproximadamente 5 % (p/p) de exenatida como principio farmacéutico activo y aproximadamente 2 % (p/p) de sacarosa; en donde la proporción de lactida:glicólido en el polímero es aproximadamente 1:1.

Breve descripción de los dibujos

Para cada una de las Figuras 1-6, las microesferas comprenden un copolímero de poli(lactida-co-glicólido) que tiene exenatida dispersada en el mismo, como se describe en el Ejemplo 1. Para cada una de las Figuras 2-6, el vehículo de aceite es un triglicérido de cadena media (MCT) disponible comercialmente como MIGLYOL® 812 (Sasol Germany GmbH, Witten, Alemania).

La Figura 1 proporciona una comparación de la farmacocinética de cuatro formulaciones diferentes de microesferas. En tres formulaciones, el vehículo era un aceite (por ejemplo, aceite de sésamo; MIGLYOL® 812; oleato de etilo). En la formulación comparativa, el vehículo era un diluyente acuoso.

La Figura 2 es una simulación gráfica (es decir, superposición nanoparamétrica) de datos extrapolados de la Figura 1 de la concentración plasmática de exenatida a lo largo del tiempo para la formulación de microesferas que comprende el vehículo de aceite y la formulación de microesferas que comprende el vehículo acuoso en ratas Sprague Dawley macho. La meseta de concentración plasmática de exenatida se puede alcanzar después de aproximadamente 5 dosis.

La Figura 3 ilustra la liberación *in vitro* para una formulación que comprende microesferas en un vehículo de aceite

en comparación con formulaciones que comprenden microesferas en un vehículo acuoso.

La Figura 4 ilustra el perfil de liberación *in vivo* en ratas durante 10 horas para una formulación que comprende microesferas en un vehículo de aceite y una formulación que comprende microesferas en un vehículo acuoso.

Las Figuras 5A y B ilustran la pureza de la exenatida durante 9 meses a temperaturas de 5 °C y 6 meses a 25 °C cuando se almacenan en las formulaciones que comprenden las microesferas del Ejemplo 1 con un vehículo de aceite en comparación con la pureza de exenatida que se almacenó en microesferas secas del Ejemplo 1. En la figura 5A, la pureza de la exenatida se determinó por HPLC de intercambio catiónico fuerte. En la figura 5B, la pureza de exenatida se determinó por HPLC de fase inversa.

La figura 6 ilustra la estabilidad/potencia de la exenatida en una formulación en la que las microesferas están suspendidas en un vehículo de aceite, donde una formulación se almacena a 5 °C y una formulación se almacena a 25 °C.

Descripción detallada

La divulgación proporciona composiciones de liberación sostenida proporcionadas en vehículos farmacéuticamente aceptables, para la liberación sostenida de un principio farmacéutico activo (API). Las formulaciones pueden comprender microesferas compuestas de un polímero biodegradable y biocompatible que tiene un principio farmacéutico activo disperso en el mismo, donde las microesferas están suspendidas en un vehículo no acuoso. Las formulaciones son formulaciones inyectables monocomponente, en comparación con las formulaciones de dos componentes que requieren que las microesferas se almacenen secas en un envase, mientras que el vehículo líquido se puede almacenar en un envase separado, de manera que el paciente debe mezclar los dos antes de la inyección. Las formulaciones ofrecen la conveniencia de la estabilidad a largo plazo de una composición farmacéutica en un vehículo líquido no acuoso, eliminando así la necesidad de que el paciente añada un vehículo farmacéuticamente aceptable a la composición farmacéutica antes de la inyección. Las formulaciones se proporcionan en un solo envase para que el paciente las use fácilmente, quien solo necesita agitar ligeramente la formulación antes de inyectarla desde el mismo envase. Cuando el envase provisto es también un dispositivo de inyección, incluso se elimina la etapa de inyectar la formulación. Las formulaciones descritas en el presente documento ofrecen la ventaja adicional importante de reducir sustancialmente la liberación inmediata del principio farmacéutico activo. Por tanto, incluso los principios farmacéuticos activos que tienen un efecto tóxico a concentraciones más altas se pueden administrar de forma segura utilizando las formulaciones descritas en el presente documento.

El término "paciente" se refiere a mamíferos, incluyendo seres humanos, animales domésticos, animales de granja, animales de zoológico y similares. En una realización, el paciente es un ser humano.

Los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a la administración de uno o más principios farmacéuticos activos a un paciente que tiene una afección o trastorno o una predisposición a una afección o trastorno, con el fin de aliviar, mitigar, remediar, recuperar, mejorar, ralentizar o detener la progresión o empeoramiento de la enfermedad, o al menos un síntoma de la enfermedad, afección o trastorno, o la predisposición hacia la afección o trastorno.

La "exenatida" tiene el mismo significado y secuencia de aminoácidos que la exendina-4. Más particularmente, la exenatida es un péptido sintético con la misma secuencia de aminoácidos que la exendina-4, que es un péptido aislado del veneno del monstruo de Gila.

Formulación monocomponente

Las formulaciones inyectables anteriores contenían al menos dos componentes. El primer componente puede ser microesferas secas y el segundo componente puede ser un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable. El primer componente y el segundo componente se almacenan en envases sellados separados (por ejemplo, viales, cámaras de inyección de pluma). El paciente recibe la formulación de dos componentes, y el paciente o el farmacéutico deben mezclar físicamente los dos componentes antes de la inyección. En el caso de una pluma de inyección, los dos componentes se mezclan inmediatamente antes de la inyección en el paciente. Las formulaciones de dos componentes típicamente se administran al paciente dentro de un corto tiempo después de ser mezcladas con el vehículo farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el componente de microesferas y el vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable se mezclan y luego la formulación se administra al paciente en aproximadamente 30 o 60 minutos.

Las formulaciones descritas en el presente documento son formulaciones inyectables monocomponente. Una formulación inyectable monocomponente se refiere a una formulación que contiene las microesferas y el vehículo farmacéuticamente aceptable proporcionado en el mismo envase, y que puede administrarse al paciente sin la necesidad de combinar primero las microesferas y el vehículo farmacéuticamente aceptable. Por consiguiente, la formulación monocomponente se fabrica como una formulación premezclada para inyección. Una formulación monocomponente proporciona una gran comodidad para la fabricación, transporte, almacenamiento y uso del paciente.

En otra realización, la formulación monocomponente descrita en el presente documento se proporciona en un envase sellado. Un "envase sellado" es un envase que no ha sido abierto, perforado o que no tenga algo introducido en él

desde el momento de la finalización de la fabricación. El momento de la finalización de la fabricación es el momento en que el envase que contiene la formulación se sella inicialmente. Los envases pueden incluir viales (de un solo uso o de usos múltiples), jeringas, plumas de inyección (por ejemplo, de un solo uso o de usos múltiples), y similares.

5 Vehículo

"Vehículo" (o soporte) se refiere a un material líquido no acuoso farmacéuticamente aceptable. El vehículo es sustancialmente inerte para que no interactúe con las microesferas descritas en el presente documento y no es tóxico para que no afecte negativamente al paciente. El vehículo está preferiblemente aprobado o está a la espera de la aprobación de una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o está listado en la farmacopea de los EE. UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en mamíferos, tal como seres humanos. El término "vehículo" puede incluir uno o más compuestos. El vehículo es un vehículo no solubilizante, en que el vehículo no solubiliza el o los polímero(s) que forma(n) las microesferas. En una realización adicional, el vehículo no solubiliza el principio o principios farmacéutico(s) activo(s) dentro de las microesferas. Por ejemplo, el vehículo no solubilizará la exenatida u otros péptidos o proteínas terapéuticos solubles en agua.

El término "no acuoso" no excluye pequeñas cantidades de agua residual que no tienen un impacto negativo demostrado en la estabilidad de las composiciones de liberación sostenida. Por tanto, una composición puede tener aproximadamente 0,1 % (p/v) de agua o incluso aproximadamente 0,25 % de agua o menos de 0,1 % (p/v) de agua o menos de 0,25 % (p/v) de agua y todavía se considera no acuosa. El vehículo no solubiliza las microesferas hasta el punto de tener un impacto negativo demostrado en la estabilidad de las microesferas o una pérdida demostrada del control de liberación inmediata. En una realización, el vehículo no entra ni penetra en el polímero biodegradable y biocompatible y no se dispersa dentro del polímero biodegradable y biocompatible. El vehículo tampoco causa hinchazón de las microesferas hasta un punto que tiene un impacto negativo demostrado en la estabilidad de las microesferas. Por ejemplo, la hinchazón puede ocurrir en un grado inferior al 1 % y todavía se considera un vehículo no acuoso que no es la hinchazón de las microesferas.

En una realización, el vehículo no acuoso es un aceite farmacéuticamente aceptable. Un aceite es una sustancia que se encuentra en un estado líquido viscoso a temperatura ambiente o ligeramente más cálida, y es hidrófoba (inmiscible con agua) y lipófila (miscible con otros aceites, literalmente). Los ejemplos de vehículos de aceite farmacéuticamente aceptables incluyen aceites vegetales y aceites esenciales volátiles. Los ejemplos de vehículos de aceite farmacéuticamente aceptables incluyen aceite de coco, aceite de palma, aceite de grano de palma, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de almendras, aceite de colza, aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de cacahuate, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de soja, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, oleato de etilo y similares. El vehículo puede comprender un aceite o una combinación de dos o más aceites.

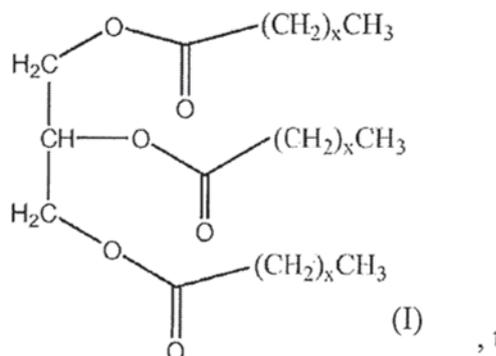
En una realización, el vehículo es un aceite fraccionado o una combinación de dos o más aceites fraccionados. Los vehículos de aceite farmacéuticamente aceptables ejemplares incluyen aceite de coco fraccionado, aceite de palma fraccionado, aceite de grano de palma fraccionado, aceite de sésamo fraccionado, aceite de soja fraccionado, aceite de almendras fraccionado, aceite de colza fraccionado, aceite de maíz fraccionado, aceite de girasol fraccionado, aceite de cacahuate fraccionado, aceite de oliva fraccionado, aceite de ricino fraccionado, aceite de soja fraccionado, aceite de cártamo fraccionado, aceite de semilla de algodón fraccionado y similares. En una realización, el vehículo es aceite de coco fraccionado. En una realización, el vehículo es una combinación de aceite de coco fraccionado y aceite de grano de palma fraccionado.

Tal como se usa en el presente documento, el fraccionamiento es un proceso mediante el cual los ácidos grasos de cadena larga se eliminan del aceite, de modo que el aceite fraccionado resultante comprende sustancialmente triglicéridos de cadena media. El experto en la materia apreciará que algunos ácidos grasos de cadena larga pueden permanecer en el aceite fraccionado, pero generalmente en cantidades inferiores a 5 % en peso o inferiores a 2 % en peso del contenido total de ácidos grasos del aceite fraccionado.

En la presente invención, el vehículo comprende uno o más triglicéridos de ácidos grasos C₆-C₁₂.

En una realización, el vehículo comprende además un triglicérido de cadena larga, un diglicérido, un monoglicérido, un diéster de propilenglicol de ácidos grasos, o una combinación de dos o más de los mismos.

En una realización, el vehículo es un triglicérido de cadena media. El triglicérido de cadena media puede ser sintético o natural (por ejemplo, producido a partir de aceites fraccionados, como el aceite de coco y/o el aceite de grano de palma). "Triglicérido de cadena media" se refiere a ésteres de glicerol que tienen tres cadenas de ácidos grasos de Ce a CU, donde las tres cadenas de ácidos grasos pueden ser iguales o diferentes. Los triglicéridos de cadena media están representados por el compuesto de Fórmula (I): en donde cada x está en



la cadena se conoce como ácido graso C_6 . Cuando x es 6, la cadena se denomina ácido graso C_8 . Cuando x es 8, la cadena se conoce como ácido graso C_{10} . Cuando x es 10, la cadena se conoce como ácido graso C_{12} . En diversas realizaciones, cada x es el mismo número entero; dos x son el mismo número entero y una x es un número entero diferente; o cada x es un número entero diferente.

En varias realizaciones, el triglicérido de cadena media comprende ésteres de (i) tres ácidos grasos C_8 ; (ii) tres ácidos grasos C_{10} ; (iii) dos ácidos grasos C_8 y un ácido graso C_{10} ; (iv) dos ácidos grasos C_{10} y un ácido graso C_8 ; (v) dos ácidos grasos C_8 y un ácido graso C_6 ; (vi) dos ácidos grasos C_{10} y un ácido graso C_6 ; (vii) un ácido graso C_8 , un ácido graso C_{10} y un ácido graso C_6 ; o (viii) cualquier otra combinación de ácidos grasos C_6 , C_8 , C_{10} , y C_{12} . En una realización, el triglicérido de cadena media comprende dos ácidos grasos C_8 y un ácido graso C_{10} . En una realización, el triglicérido de cadena media comprende dos ácidos grasos C_{10} y un ácido graso C_8 .

El experto en la materia apreciará que una mezcla de triglicéridos de cadena media puede resultar de cualquier proceso (por ejemplo, fraccionamiento, hidrogenación) para preparar triglicéridos de cadena media. Por ejemplo, sustancialmente todos los triglicéridos de cadena media obtenidos del aceite de coco fraccionado pueden comprender ácidos grasos C_8 y/o C_{10} ; sin embargo, puede haber algunos triglicéridos de cadena media que contienen ácidos grasos C_6 y/o C_{12} .

En una realización, los triglicéridos de cadena media comprenden ésteres de (i) 0 a 2% en peso de ácido graso C_6 , 65 a 80 % en peso de ácido graso C_8 , 20 a 35 % en peso de ácido graso C_{10} y 0 a 2 % en peso de ácido graso C_{12} ; (ii) 0 a 2 % en peso de ácido graso C_6 , 50 a 65 % en peso de ácido graso C_8 , 30 a 45 % en peso de ácido graso C_{10} y 0 a 2 % en peso de ácido graso C_{12} ; (iii) 0 a 2 % en peso de ácido graso C_6 , 45 a 65 % en peso de ácido graso C_8 , 30 a 45 % en peso de ácido graso C_{10} , 0 a 3 % en peso de ácido graso C_{12} ; y 0 a 5 % en peso de ácido linoleico; o (iv) 0 a 2 % en peso de ácido graso C_6 , 45 a 55 % en peso de ácido graso C_8 , 30 a 40 % en peso de ácido graso C_{10} , 0 a 3 % en peso de ácido graso C_{12} y 10 a 20 succínico. En una realización, el triglicérido de cadena media comprende 0 a 2 % en peso de ácido graso C_6 , 50 a 65 % en peso de ácido graso C_8 , 30 a 45 % en peso de ácido graso C_{10} y 0 a 2 % en peso de ácido graso C_{12} , y que está disponible comercialmente como MIGLYOL® 812 (Sasol Germany GmbH, Witten, Alemania). El % en peso se basa en el contenido total de ácidos grasos de los triglicéridos. En una realización, los triglicéridos de cadena media pueden comprender hasta 2 % de ácidos grasos C_{14} .

El vehículo puede comprender uno, dos, tres, cuatro o más triglicéridos de cadena media diferentes. En una realización, el vehículo comprende un triglicérido de cadena media que comprende ésteres de dos ácidos grasos C_8 y un ácido graso C_{10} . En una realización, el vehículo comprende un triglicérido de cadena media que comprende ésteres de un ácido graso C_8 y dos ácidos grasos C_{10} . En una realización, el vehículo comprende dos triglicéridos de cadena media diferentes, donde un primer triglicérido de cadena media comprende ésteres de dos ácidos grasos C_8 y un ácido graso C_{10} y un segundo triglicérido de cadena media comprende ésteres de un ácido graso C_8 y dos ácidos grasos C_{10} . En una realización, el vehículo comprende un triglicérido de cadena media que comprende 0 a 2 % en peso de ácido graso C_6 , 50 a 65 % en peso de ácido graso C_8 , 30 a 45 % en peso de ácido graso C_{10} , 0 a 2 % en peso de ácido graso C_{12} , basado en el contenido total de ácidos grasos del triglicérido de cadena media.

Los triglicéridos pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica y están disponibles comercialmente como MIGLYOL® 810, 812, 818, 829 (Sasol Germany GmbH, Witten, Alemania) o NEOBEE® 1053, 895, M-5 (Stepan Company, Northfield, IL).

En otra realización, el vehículo es un diéster de propilenglicol de ácidos grasos vegetales saturados con longitudes de cadena de (ácido caprílico y cáprico) C_8 y C_{10} . Un ejemplo de uno de estos vehículos disponibles comercialmente es MIGLYOL® 840 (Sasol Germany GmbH, Witten, Alemania). El vehículo farmacéuticamente aceptable, no acuoso puede comprender opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes ejemplares incluyen azúcares (por ejemplo, sacarosa, glucosa, dextrosa, galactosa, maltosa, trehalosa, fructosa, maltodextrina); alcoholes de azúcar (por ejemplo, glicol, glicerol, eritritol, treitol, arabitol, ribitol, sorbitol, dulcitol, iditol, isomalt, maltitol, lactitol, manitol, xilitol); conservantes (por ejemplo, ácido benzoico, ácido sórbico, meta cresol, benzoato de sodio, sorbato de potasio, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, cloruro de benzalconio y similares, generalmente

soluble en aceite, con cierta solubilidad en el vehículo seleccionado); y antioxidantes (por ejemplo, metabisulfito de sodio, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, sulfito sódico, tocoferol, timol, ascorbato, galato de propilo y similares). En una realización, el vehículo opcionalmente comprende manitol, maltodextrina, sorbitol o una combinación de dos o más de los mismos.

5 El vehículo farmacéuticamente aceptable puede contener un agente formador de gel; sin embargo, el agente formador de gel solo puede estar presente en una cantidad que no haga que se forme un depósito de gel en el sitio de administración de la formulación *in vivo*. En una realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable no contiene un agente formador de gel. Ejemplos de agentes formadores de gel incluyen derivados de celulosa (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa); polímeros o copolímeros (poloxámeros) de polioxietileno y polioxipropileno; ácido de quitosano y similares. El experto en la materia comprenderá que la formación de geles *in vivo* puede determinarse por métodos conocidos en la técnica, como el uso de secciones histológicas y colorantes de colores.

15 En ciertas realizaciones, el vehículo no solubilizante, no acuoso, tiene una viscosidad de 5 cP a 200 cP o de 10 cP a 90 cP. En otras realizaciones, la viscosidad del vehículo no solubilizante, no acuoso es de 20 cP a 80 cP o de 30 cP a 70 cP. Por tanto, con referencia a esta divulgación, la persona experta habitual podrá identificar otros aceites, triglicéridos, o compuestos no acuosos que también pueden estar presentes en el vehículo no solubilizante, no acuoso.

20 Microesferas

El término "microesferas" incluye microesferas, micropartículas, nanopartículas, gránulos, cilindros, varillas, discos y similares. Una microesfera puede tener una forma esférica, forma no esférica o irregular. La microesfera será de un tamaño adecuado para inyección. Un intervalo de tamaños típico para microesferas es de 1000 micrómetros o menos.

25 En una realización particular, los intervalos de micropartículas pueden ser de aproximadamente uno a aproximadamente 180 micrómetros de diámetro. En otras realizaciones adicionales, se obtienen perfiles de liberación adecuados cuando las microesferas varían de aproximadamente 1 a 100 micrómetros, de aproximadamente 30 a 90 micrómetros, o de aproximadamente 50 a 70 micrómetros. En una realización, el tamaño medio de la microesfera no es menor o igual que aproximadamente 50, 60 o 70 micrómetros, y preferiblemente menor que aproximadamente 80, 90 o 100 micrómetros. En tamaños más grandes, la microesfera está preferiblemente sustancialmente no agregada para permitir el paso a través de una aguja de calibre 25, o una aguja de calibre 27, o una aguja de calibre 30, o una aguja de calibre 31.

Se obtienen perfiles de liberación uniformes y superiores controlando la distribución del tamaño. En una realización, un tamaño de partícula medio es de aproximadamente 50 micrómetros y el intervalo inferior y superior de partículas es de aproximadamente 30 y 90 micrómetros, respectivamente. La distribución de microesferas puede describirse usando un diámetro medio del volumen. El diámetro medio de la distribución del volumen representa el centro de gravedad de la distribución y es un tipo de "tamaño de partícula promedio". En diversas realizaciones, las microesferas pueden tener un diámetro medio de la distribución del volumen de aproximadamente 50 a 70 micrómetros, de aproximadamente 50 a 60 micrómetros o de aproximadamente 50, 60 o 70 micrómetros, con una distribución de volumen (DV) de menos de o aproximadamente 5 %, 10 % o 15 % a 30 micrómetros y una DV de más de o aproximadamente 80 %, 85 %, 90 % o 95 % a 90 micrómetros. En una realización, las microesferas tienen un diámetro medio de distribución de volumen de aproximadamente 60 micrómetros, con una distribución de volumen (DV) de menos de o aproximadamente 10 % a 30 micrómetros y una DV de más de o aproximadamente 90 % a 90 micrómetros.

Las microesferas pueden prepararse mediante procesos conocidos en la técnica y descritos, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos N.º 7.563.871, 7.456.254, 7.223.440, 6.824.822, 6.667.061, 6.495.164 y 6.479.065.

50 En una realización adicional, las microesferas tienen una capa externa menos porosa y además pueden tener una capa externa no porosa. Por consiguiente, en las formulaciones divulgadas en el presente documento, el aceite no tiene acceso a los espacios o poros interiores, ni siquiera a una parte sustancial de los espacios o poros interiores. Se contempla específicamente que para cada una de las formulaciones divulgadas en el presente documento, las microesferas pueden carecer adicionalmente de aceite (o un vehículo como se divulga en el presente documento) en los espacios interiores de las microesferas. Por tanto, las ventajas de las formulaciones actuales se pueden lograr sin la presencia de aceite en los espacios interiores de las microesferas cuando se formulan.

Polímeros

60 Las microesferas comprenden polímeros biodegradables y biocompatibles. Un polímero es biocompatible si el polímero y cualquier producto de degradación del polímero no son tóxicos para el paciente a niveles administrados y tampoco poseen ningún efecto demostrado deletéreo o adverso en el cuerpo del paciente, por ejemplo, una reacción inmunológica sustancial en el sitio de inyección. Biodegradable significa que el polímero se degradará o erosionará *in vivo* para formar unidades más pequeñas o especies químicas. La degradación puede resultar, por ejemplo, mediante procesos enzimáticos, químicos y físicos.

Los polímeros biodegradables y biocompatibles, ejemplares incluyen, por ejemplo, polilactidas, poliglicólidos, poli(lactida-co-glicólidos), ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, poli(ácido láctico-ácido co-glicólico)s, policaprolactonas, policarbonatos, poliesteramidas, polianhídridos, ácidos poliamino, poliortoésteres, policianoacrilatos, poli(p-dioxanona), oxalatos de polialquileno, poliuretanos biodegradables, mezclas de los mismos y copolímeros de los mismos. En la presente invención, las microesferas comprenden un polímero de poli(lactida-co-glicólido). Una persona experta habitual en la materia puede determinar los pesos moleculares aceptables para los polímeros biodegradables y biocompatibles teniendo en cuenta factores tales como la velocidad de degradación del polímero deseada, propiedades físicas tales como la fuerza mecánica, la química de grupos finales y la velocidad de disolución de polímero. Normalmente, un intervalo aceptable de peso molecular es de aproximadamente 2000 Dalton a aproximadamente 2.000.000 Daltons. El polímero biodegradable y biocompatible también puede seleccionarse basándose en la viscosidad inherente del polímero. Las viscosidades inherentes adecuadas son de aproximadamente 0,06 a 1,0 dl/g; de aproximadamente 0,2 a 0,6 dl/g; o de aproximadamente 0,3 a 0,5 dl/g.

En una realización, el polímero biodegradable y biocompatible es un copolímero de poli(lactida-co-glicólido) (también denominado "PLGA") que tiene una relación lactida:glicólido de 70:30 a 30:70, o de 60:40 a 40:60 o aproximadamente 50:50. El peso molecular del copolímero de poli(lactida-co-glicólido) es de aproximadamente 10.000 Daltons a aproximadamente 90.000 Daltons. En otra realización, el peso molecular del copolímero de poli(lactida-co-glicólido) es de aproximadamente 30.000 Daltons a aproximadamente 70.000, o de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 60.000 Daltons.

La formulación puede contener microesferas a una concentración de 1 mg/ml a 500 mg/ml; de 25 mg/ml a 300 mg/ml; o de 50 mg/ml a 200 mg/ml.

Principio farmacéutico activo

Un principio farmacéutico activo es un compuesto biológicamente activo que tiene un efecto terapéutico, profiláctico u otro efecto farmacológico y/o fisiológico beneficioso sobre el paciente. El principio farmacéutico activo también puede ser una mezcla de dos o más compuestos. El término "péptido" se refiere a cualquier compuesto que tenga dos o más aminoácidos consecutivos. Tal como se usa en el presente documento, el término "péptido" es sinónimo de péptido, polipéptido y proteína. En una realización, el péptido tiene un peso molecular de 500 Da a 100 kDa; de 1 kDa a 80 kDa; de 1 kDa a 50 kDa; de 1 kDa a 30 kDa; o de 1 kDa a 20 kDa. En una realización, el péptido comprende de 2 a 500 restos de aminoácidos; de 2 a 250 restos de aminoácidos; de 5 a 100 restos de aminoácidos; o de 5 a 50 restos de aminoácidos.

En la presente invención, las microesferas comprenden exenatida como principio farmacéutico activo.

En una realización, el principio farmacéutico activo es un compuesto agonista del receptor GLP-I, como una exendina, un análogo de exendina, GLP-1(7-37), un análogo de GLP-1(7-37) y similares. Ejemplos de compuestos agonistas del receptor GLP-I incluyen exendina-3, exenatida, GLP-1(1-37), GLP-1 (7-37)-NH₂, GLP-1 (7-36), GLP-I (7-36)-NH₂, Leu¹⁴-exendin-4, Leu¹⁴, Phe²⁵-exendin-4, exendin-4 (1-28), Leu¹⁴-exendin-4 (1-28), Leu¹⁴Phe²⁵-exendin-4 (1-28), exendin-4 (1-30), Leu¹⁴-exendin-4 (1-30), Leu¹⁴Phe²⁵-exendin-4 (1-30), liraglutida y los compuestos descritos en, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos N.º 7.157.555, la patente de los Estados Unidos N.º 7.220.721, la patente de los Estados Unidos N.º 7.223.725, y el documento WO 2007/139941.

Otros péptidos conocidos en la técnica pueden usarse como el principio farmacéutico activo en las formulaciones descritas en el presente documento. Los péptidos ejemplares incluyen amilina, agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida, daivalintida, Val²⁷-daivalintida); leptina, agonistas de leptina (por ejemplo, metreleptina); PYY (3-36) y sus análogos agonistas; glucagón, agonistas de glucagón, antagonistas del glucagón, quimera peptídica de agonistas de receptores de GLP-I y agonistas de glucagón, quimera peptídica de amilina humana y calcitonina de salmón, insulina, heparina, heparina de bajo peso molecular, angiotensina, argipresina, argirelina, atosiban, bivalirudina, cetorelix, desmopresina, enfuvirtida, deptifibatida, GHRP-2, GHRP-6, gonadorelina, leuprolida, lisipresina, melanotan, nesiritida, octreotida, oxitocina, PT 141, calcitonina, sermorelina, somatostatina, terlipresina, timopentina, timosinal, triptorelina, vapreotida, elcatonina, ziconotida, grelina, nafarelina y BNP-32.

El principio farmacéutico activo también puede ser una molécula pequeña. Una "molécula pequeña" es una molécula orgánica. Las moléculas pequeñas ejemplares incluyen metformina, sulfonilureas, TZD, estatinas (por ejemplo, atorvastatina, merivastatina, fluvastatina, Lovastatina, mevastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina); bloqueantes beta y/o bloqueantes alfa-1 no selectivos (por ejemplo, carvedilol, dilatrend, eucardic, carloc); inhibidores de PDE3 (por ejemplo, cilostazol); fármacos antiplaquetarios, fármacos antitrombóticos, fármacos anticoagulantes, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida, tirofiban); fármacos antibacterianos (por ejemplo, ciprofloxacino, norfloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, esparfloxacino, gemifloxacino, ecinofloxacino, delafloxacino); Inhibidores del factor Xa (por ejemplo, glucosaminoglucanos, oligosacáridos, heparinoides); inhibidores directos de Xa (por ejemplo, xabanes); inhibidores directos de la trombina (II) (por ejemplo, hirudina, argatrobán, dabigatrán, melagatrán, ximelagatrán, defibrotida, ramatrobán, antitrombina III, proteína C); fármacos trombolíticos (por ejemplo, activadores de plasminógeno, uroquinasa, estreptoquinasa, serina endoproteinasas); inhibidores de ACE (por ejemplo, lisinopril, aceón, acertil, armix, coverene, coverex, coversum,

prestarium, prexanil, Prexum, procaptan); inhibidores de receptor de ADP/P2Y₁₂ (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina, prasugrel); análogos de prostaglandinas (por ejemplo, beraprost, prostaciclina, iloprost, treprostiniil); anticoagulantes (por ejemplo, cumarina, coumatetrililo, dicoumarol, biscumacetato de etilo, fenprocoumon, warfarina, clorindiona, difenadiona, fenindiona, tiocloamarol); diuréticos (por ejemplo, hidroclorotiazida); macrólidos (por ejemplo, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, telitromicina); AINE e inhibidores de la COX-3 (por ejemplo, celecoxib, etoricoxib, parecoxib); y sulfonanilidas (por ejemplo, nimesulida).

El experto en la materia apreciará que las formulaciones descritas en el presente documento pueden contener dos o más péptidos; dos o más moléculas pequeñas; o una combinación de moléculas pequeñas y péptidos. Por ejemplo, la formulación puede comprender dos conjuntos diferentes de microesferas, donde un conjunto de microesferas contiene un péptido (por ejemplo, pramlintida) y otro conjunto de microesferas contiene un péptido diferente (por ejemplo, metreleptina). En una realización, 1 a 99 % de las microesferas comprenden un principio farmacéutico activo y 99 a 1 % de las microesferas comprenden un principio farmacéutico activo diferente. En otra realización, 30 a 70 % de las microesferas comprenden un principio farmacéutico activo y 70 a 30% de las microesferas comprenden un principio farmacéutico activo diferente. El experto en la materia apreciará que el porcentaje de cada tipo de péptido en la formulación estará determinado por la potencia relativa de los péptidos. Esta formulación permite ventajosamente que los péptidos de alta potencia se combinen con péptidos de baja potencia para el suministro simultáneo a un paciente porque los péptidos de baja potencia se pueden proporcionar en más microesferas y los péptidos de alta potencia se pueden proporcionar en menos microesferas en la misma formulación. Las combinaciones ejemplares de péptidos y/o moléculas pequeñas que se pueden administrar en diferentes conjuntos de microesferas y en la misma formulación incluyen: pramlintida e insulina; pramlintida y metreleptina; davalintida y metreleptina; exenatida y metreleptina; lovastatina y niacina; atorvastatina y amlodipino; simvastatina y ezetimiba; y exenatida y metformina.

Las formulaciones generalmente contienen de aproximadamente 0,01 % (p/p) a aproximadamente 50 % (p/p) del principio farmacéutico activo (basado en el peso total de la composición). Por ejemplo, la cantidad de principio farmacéutico activo puede ser de aproximadamente 0,1 % (p/p) a aproximadamente 30 % (p/p) del peso total de la composición. La cantidad de principio farmacéutico activo variará dependiendo del efecto deseado, la potencia del agente, los niveles de liberación planeados y el periodo de tiempo durante el que se liberará el polipéptido. En determinadas realizaciones, el intervalo de carga está entre aproximadamente 0,1 % (p/p) y aproximadamente 10 % (p/p), por ejemplo, de 0,5 % (p/p) a aproximadamente 5 % (p/p), o de 1 % a 5 % (p/p). Cuando el principio farmacéutico activo es un agonista del receptor GLP-1, se pueden obtener perfiles de liberación adecuados cuando el principio farmacéutico activo, por ejemplo, exenatida, se carga a aproximadamente 2 % p/p a aproximadamente 7 % p/p, incluyendo aproximadamente 2% p/p, aproximadamente 3% p/p, aproximadamente 4 % p/p, aproximadamente 5 % p/p, aproximadamente 6 % p/p, o aproximadamente 7 % p/p.

Azúcares

Las microesferas también pueden comprender uno o más azúcares. Un azúcar es un monosacárido, disacárido u oligosacárido o un derivado del mismo. Los alcoholes de azúcar de monosacáridos son derivados adecuados de azúcar. Los monosacáridos incluyen, pero sin limitación, glucosa, fructosa y manosa. Un disacárido, como se define adicionalmente en el presente documento, es un compuesto que tras la hidrólisis produce dos moléculas de un monosacárido. Los disacáridos adecuados incluyen, pero sin limitación, sacarosa, lactosa y trehalosa. Los oligosacáridos adecuados incluyen, pero sin limitación, rafinosa y acarbosa. Las microesferas pueden comprender además glucosa, dextrosa, galactosa, maltosa, fructosa, manosa, sacarosa, lactosa, trehalosa, rafinosa, acarbosa, glicol, glicerol, eritritol, treitol, arabitol, ribitol, sorbitol, dulcitol, iditol, isomalt, maltitol, lactitol, manitol, xilitol o una combinación de dos o más de los mismos. En una realización, el azúcar es sacarosa, glucosa, manosa o fructosa. En una realización, el azúcar es sacarosa.

La cantidad de azúcar presente en las microesferas puede variar de aproximadamente 0,01 % (p/p) a aproximadamente 50 % (p/p), tal como de aproximadamente 0,01 % (p/p) a aproximadamente 10 % (p/p), tal como de aproximadamente 0,1 % (p/p) a aproximadamente 5 % (p/p) del peso total de la composición. En una realización, se usa aproximadamente 2 % (p/p) de sacarosa.

Como alternativa, se puede hacer referencia a la cantidad de azúcar presente en las microesferas en una relación en peso con el principio farmacéutico activo. Por ejemplo, el principio farmacéutico activo y azúcar pueden estar presentes en una relación de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10 peso:peso. En algunas realizaciones particularmente preferidas, la proporción de principio farmacéutico activo (por ejemplo, exenatida) a azúcar (por ejemplo, sacarosa) es de aproximadamente 3:2 (p/p), 4:2 (p/p) o 5:2 (p/p). También se pueden usar combinaciones de dos o más azúcares. La cantidad de azúcar, cuando se emplea una combinación, es la misma que los intervalos enumerados anteriormente.

Liberación sostenida

Las composiciones son composiciones de liberación sostenida, lo que significa que el principio farmacéutico activo contenido en las composiciones se liberará al paciente durante un período prolongado de tiempo, como, por ejemplo, un período de dos días, o tres días, o al menos dos días, o al menos tres días, o durante un período de una semana,

dos semanas, un mes, tres meses o un año. La liberación del principio farmacéutico activo se considera completa cuando ya no hay un nivel terapéutico de principio farmacéutico activo en el cuerpo del paciente, según lo determine el juicio médico de los expertos en la materia.

- 5 C_{máx} como se usa en el presente documento es la concentración máxima en suero de fármaco que aparece durante el periodo de liberación que se supervisa. C_{pro} como se usa en este documento, es la concentración promedio en suero de fármaco obtenida dividiendo el área bajo la curva (ABC) del perfil de liberación por la duración de la liberación.

10 En una realización, la relación de C_{máx} a C_{pro} es de aproximadamente 3 o menos. Este perfil es particularmente deseable para polipéptidos antidiabéticos o glucorreguladores, tales como los descritos en el presente documento. Una relación de aproximadamente 3 o menos puede proporcionar una C_{pro} en una ventana terapéutica evitando al mismo tiempo efectos secundarios farmacológicos adversos que pueden resultar de relaciones más altas. Además, controlando los aspectos físicos de la composición de liberación sostenida, tal como se describe en el presente documento, se puede lograr y controlar un perfil de liberación deseado superior, por ejemplo, mediante la selección adecuada de las propiedades del vehículo, tal como la viscosidad. Por lo tanto, se proporciona una liberación inmediata reducida (es decir, liberación inicial; por ejemplo, C_{máx} a 0-1 día). En otras realizaciones, la relación C_{máx} a C_{pro} es de aproximadamente 1 a aproximadamente 3, o de 1 a 3, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 3, o de 2 a 3. Además, una C_{máx}, si está presente, puede pasar de la liberación inmediata o periodo de liberación inicial a la "fase sostenida" de la liberación. En una realización, la C_{máx} puede aparecer al menos a los 7, 14, 21, 28, 35 o 42 días después de la administración y puede aparecer en cualquier número de día entre medias. En una realización adicional, la C_{máx} aparece aproximadamente de 21 a 35 días después de la administración, y en otra realización más es de aproximadamente 28 a 31 días, y además aproximadamente a 28 días después de la administración. En una realización adicional, la concentración máxima de fármaco (por ejemplo concentración plasmática) aparece al menos a los 7, 14, 21, 28, 35 o 42 días después de la administración y puede aparecer en cualquier número de día entre medias. En otra realización más, la concentración máxima de fármaco aparece aproximadamente entre 21 y 35 días después de la administración, particularmente en el caso de agentes glucorreguladores tales como exendina-4, GLP-1, GIP o sus análogos.

30 **Vida útil más larga**

Una ventaja ofrecida por las presentes formulaciones es una vida útil más larga para la formulación. Se descubrió inesperadamente que las composiciones de liberación sostenida conservan una estabilidad notable cuando se almacenan en un vehículo no acuoso como se describe en el presente documento. En una realización, la formulación tiene una vida útil de al menos 6 meses. En otras realizaciones, la formulación tiene una vida útil de al menos 1 año, o al menos 18 meses, o al menos 2 años. Por "vida útil" se entiende que la formulación se puede almacenar o mantener durante ese periodo de tiempo en condiciones ambientales apropiadas mientras se retiene al menos 90 % de la actividad deseada del principio farmacéutico activo en relación con la actividad en la formulación inicial (como 100 %). En otra realización, el principio farmacéutico activo retiene al menos 95 %, o al menos 98 % o al menos 99 % de su actividad deseada en comparación con su actividad inmediatamente antes del almacenamiento. Cuando la formulación contiene microesferas, la vida útil también se refiere a la retención del tamaño de partícula y/o de la morfología de las microesferas. La retención de la morfología del tamaño se puede determinar mediante examen microscópico, cuyo uso es conocido por personas expertas habituales en la materia.

45 Cuando se formula como se divulga en el presente documento, un péptido o proteína como principio activo es menos susceptible a la oxidación y a la hidrólisis, ya sea química o proteolítica, tanto durante el almacenamiento como durante su periodo de liberación sostenida después de la inyección. No se requiere la adición de un antioxidante u otro estabilizador en estas formulaciones, particularmente aquellos en los que el vehículo es un triglicérido de cadena media.

50 **Liberación inmediata reducida**

Otra ventaja de las presentes formulaciones es que las formulaciones de acuerdo con la presente divulgación ofrecen una velocidad de liberación inmediata significativamente reducida en comparación con otras formulaciones. Cuando las formulaciones inyectables de liberación sostenida previamente disponibles se inyectan en un paciente, a menudo hay una "liberación inmediata" de principio activo o agente asociado con la inyección. Sin desear quedar ligado a teoría específica alguna, se cree que esta liberación inmediata es causada por esa cantidad de principio farmacéutico activo en la formulación que no se retiene dentro del polímero que se libera con el tiempo. Por "liberación inmediata" se entiende la cantidad de principio farmacéutico activo liberado dentro de las primeras 24 horas después de la inyección. En otras realizaciones, es la cantidad de activo que se libera durante 1 hora, o 2 horas, o 4 horas, u 8 horas, o 12 horas después de la inyección. En diversas realizaciones, la formulación de la invención tiene una liberación inmediata después de la inyección de menos de 10 % o menos de 5 %, o menos de 3 %, o menos de 2,5 %, o menos de 2 %, o menos de 1 % o menos de 0,75 % o menos de 0,5 % o menos de 0,25 % o menos de 0,1 %. Los porcentajes se refieren al porcentaje de la cantidad total de principio farmacéutico activo en la formulación inyectada. Después de la inyección de la formulación en el paciente, la liberación inmediata puede ocurrir en cualquier momento hasta aproximadamente 24 horas, a partir de entonces puede haber un tiempo de retraso en el que sustancialmente no se libera principio farmacéutico activo de las microesferas, y luego las microesferas poliméricas comienzan a degradarse

y liberar el principio farmacéutico activo. El experto en la materia apreciará que el período de tiempo en que ocurre la liberación inmediata puede variar de un paciente a otro.

5 La liberación inmediata se puede evaluar midiendo la proporción del área total bajo la curva durante un período de tiempo particular después de la administración de un fármaco. El área bajo la curva (ABC) es una medida bien establecida en las ciencias farmacéuticas y mide la cantidad de fármaco o principio activo que llega al torrente sanguíneo en un período de tiempo determinado. Como es bien sabido en la técnica, el período de tiempo seleccionado variará dependiendo del período de tiempo en que se espera que la concentración del fármaco en la sangre sea detectable o dentro de la ventana terapéutica del fármaco. El ABC se calcula trazando la concentración del fármaco en la sangre, por ejemplo, concentraciones plasmáticas, en varios momentos durante el período de tiempo seleccionado y luego calculando el área total bajo la curva obtenida. En una realización ejemplar, el área bajo de la curva se mide durante un período de 42 días y usando las formulaciones descritas aquí, la liberación o la liberación inmediata medida en las primeras 24 horas es 5 % o menos, 2 % o menos, 1,5 % o menos, 1 % o menos, o 0,5 % o menos del ABC total. En otra realización, las formulaciones descritas en el presente documento dan como resultado una descarga inmediata o proporción del ABC que es 20 % o menos, 15 % o menos, 10 % o menos, 5 % o menos, o 2 % o menos que la obtenida cuando la composición de liberación sostenida está contenida en un vehículo en el que el principio farmacéutico activo es soluble.

20 En otra realización, las formulaciones descritas en el presente documento limitan la liberación inmediata inicial de modo que no se excede el límite superior de la ventana terapéutica para el principio farmacéutico activo. La ventana terapéutica es el intervalo de concentración de principio farmacéutico activo en la circulación, por encima del cual el principio farmacéutico activo tiene su efecto deseado, pero por debajo de la concentración a la que los efectos adversos asociados con el principio farmacéutico activo son mayores que los beneficios, como generalmente se acepta entre los médicos. En una realización ejemplar, el principio farmacéutico activo es una exendina, por ejemplo, exenatida, o análogo agonista de la misma, y la administración de las formulaciones descritas no dan como resultado un nivel circulante de principio farmacéutico activo superior a 400 pg/ml durante las primeras 24 horas después de la administración. En otra realización ejemplar, el principio farmacéutico activo es una exendina, por ejemplo, exenatida, o análogo agonista de la misma, y la administración de las formulaciones descritas no da como resultado un nivel circulante de principio farmacéutico activo superior a 350 pg/ml durante las primeras 24 horas después de la administración.

35 La liberación inmediata inicial también se puede evaluar comparando las concentraciones circulantes del principio farmacéutico activo en un período de tiempo inmediatamente después de la administración de la formulación con la concentración circulante del fármaco en un segundo período que sigue inmediatamente al primero. En una realización, el uso de las formulaciones de la presente divulgación da como resultado concentraciones circulantes de principio farmacéutico activo durante las primeras 24 horas posteriores a la administración que no exceden la concentración circulante durante las siguientes 24 horas. En otra realización, el uso de las formulaciones de la presente divulgación da como resultado una concentración de circulación promedio de principio farmacéutico activo durante las primeras 24 horas después de la administración no excede la concentración de circulación promedio durante el siguiente período de 24 horas.

Métodos de almacenamiento

45 Otro aspecto proporciona métodos de almacenamiento de las formulaciones de liberación sostenida descritas en el presente documento. Los métodos de almacenamiento de las formulaciones descritas en el presente documento también pueden denominarse métodos para prevenir la degradación de las microesferas. Por "almacenamiento" se entiende que la formulación se retiene durante un período de tiempo dentro de su envase sin agregar ningún componente adicional al envase y sin retirar la formulación del envase (por ejemplo, en las instalaciones de fabricación, durante el transporte, en la farmacia). El tiempo de almacenamiento típicamente será la cantidad de tiempo entre el empaquetado de la formulación y su uso por parte del paciente. Después del tiempo de almacenamiento, la formulación se administra al paciente que lo necesita. La "administración" al paciente incluye la autoadministración. Los métodos implican almacenar las formulaciones de liberación sostenida durante un período de al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 1 mes, al menos 3 meses, al menos 1 año, al menos 18 meses o al menos 2 años. En algunas realizaciones, Las formulaciones pueden almacenarse a 5 °C o 25 °C. Hay una degradación mínima de las microesferas cuando las formulaciones se almacenan durante períodos de tiempo extendidos.

60 En otra realización, la invención proporciona métodos para mantener la potencia de (por ejemplo, evitar la pérdida de actividad biológica) y/o la pureza (por ejemplo, evitar cambios químicos en la molécula) de un principio farmacéutico activo. Por tanto, un péptido o proteína u otro API que ha sufrido un cambio químico (por ejemplo, oxidación) puede provocar una pérdida de pureza, pero aún puede retener su potencia. Los métodos implican almacenar una microesfera que comprende un principio farmacéutico activo en un vehículo no acuoso como se describe en el presente documento durante un período de tiempo, por lo que la potencia y/o pureza del principio farmacéutico activo es mantenida por las microesferas y el vehículo no acuoso. En las formulaciones descritas en el presente documento, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 % de la potencia y/o pureza del principio farmacéutico activo se retiene durante un período de tiempo de al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 1 mes, al menos 3 meses, al menos 1 año, al menos 18 meses o al menos 2 años.

Administración/Tratamiento

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un principio farmacéutico activo para usar en métodos de administración a un paciente que lo necesite. Los métodos implican administrar al paciente una formulación o composición como se describe en el presente documento. Cualquiera de las formulaciones descritas en el presente documento puede administrarse por administración parenteral, usando cualquiera de los métodos descritos en el presente documento. Por ejemplo, las formulaciones pueden administrarse por vía subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intraabdominal, intravenosa, o cualquier forma adecuada de administración. En una realización, las formulaciones descritas en el presente documento se administran por vía subcutánea. En una realización, los métodos implican inyectar la formulación sin que el paciente realice una etapa previa de combinar la composición de liberación sostenida con un segundo vehículo.

15 En una realización, la administración no comprende una etapa de mezcla. Una etapa de mezcla es una etapa donde las microesferas se combinan con un vehículo antes de la inyección. En diversas realizaciones, la etapa de mezcla es una etapa en la que las microesferas se combinan con un vehículo dentro del período de 1 semana antes de la inyección en el paciente. El vehículo puede ser un vehículo no acuoso, tales como los descritos en el presente documento. La administración de la formulación se refiere al proceso completo del usuario que interactúa con la formulación, incluyendo mezclar, combinar cualquier principio que forme la formulación y la inyección real u otra forma de proporcionar la formulación al paciente,

20 La frecuencia de administración puede variar dependiendo de uno o una combinación de factores como la cantidad de formulación administrada, el perfil de liberación de la formulación, la cantidad de principio farmacéutico activo en la formulación y el nivel de circulación del principio farmacéutico activo que se debe alcanzar. En realizaciones particulares, las formulaciones descritas en el presente documento pueden administrarse una vez al día, una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, una vez cada cuatro meses, una vez cada seis meses o una vez al año. En una realización, la formulación se administra una vez a la semana. En otra realización, la formulación se administra una vez al mes.

30 Cuando las formulaciones comprenden un agonista del receptor GLP-I, tal como GLP-I o un análogo del mismo, o una exendina (por ejemplo, exenatida) o un análogo de la misma, pueden usarse para tratar numerosas enfermedades, como la diabetes (por ejemplo, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo II, diabetes gestacional), tolerancia alterada a la glucosa, hiperglucemia (por ejemplo, en ayunas y posprandial), obesidad, sobrepeso, enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y similares. Las formulaciones que comprenden un agonista del receptor de GLP-I (por ejemplo, exenatida) también serán útiles para estimular la liberación de insulina; glucagón en plasma inferior; reducir la ingesta de alimentos, reducir el apetito, disminuir la motilidad gástrica, retrasar el vaciado gástrico y disminuir los lípidos plasmáticos (por ejemplo, niveles de triglicéridos, colesterol). Se describen estos métodos de tratamiento, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos N.º 5.424.286, la patente de los Estados Unidos N.º 6.858.576, la patente de los Estados Unidos N.º 6.872.700, la patente de los Estados Unidos N.º 6.956.025, la patente de los Estados Unidos N.º 6.956.025 y el documento WO 2007/022518.

45 En determinadas realizaciones, la administración de cualquiera de las formulaciones proporcionadas en el presente documento que comprenden un péptido glucorregulador como una exendina, por ejemplo, exenatida, da como resultado una glucosa en plasma de 2 horas de menos de 300 mg/dl, menos de 275 mg/dl, menos de 250 mg/dl, o menos de 225 mg/dl. En una realización particular, la administración de cualquiera de las formulaciones proporcionadas en el presente documento que comprenden un péptido glucorregulador como una exendina, por ejemplo, exenatida, da como resultado una glucosa en plasma de 2 horas de menos de 200 mg/dl. En otras realizaciones, la administración de cualquiera de las formulaciones proporcionadas en el presente documento que comprenden un péptido glucorregulador como una exendina, por ejemplo, exenatida, da como resultado una glucosa en plasma de 2 horas de menos de 190 mg/dl, menos de 180 mg/dl, menos de 170 mg/dl, menos de 160 mg/dl, o menos de 150 mg/dl. En determinadas realizaciones, la administración de cualquiera de las formulaciones proporcionadas en el presente documento que comprenden un péptido glucorregulador como una exendina, por ejemplo, exenatida, da como resultado una glucosa en plasma de 2 horas inferior a 140 mg/dl. En realizaciones adicionales, la administración de cualquiera de las formulaciones proporcionadas en el presente documento que comprenden un péptido glucorregulador como una exendina, por ejemplo, exenatida, da como resultado un nivel de glucosa en sangre (FBG) venosa o capilar en ayunas de menos de 200 mg/dl, menos de 175 mg/dl, menos de 150 mg/dl, menos de 140 mg/dl, menos de 130 mg/dl, menos de 120 mg/dl, o menos de 115 mg/dl. En una realización, se alcanza un nivel de FBG de menos de 110 mg/dl, mientras que en otra realización se alcanza un nivel de FBG de menos de 100 mg/dl.

60 En realizaciones adicionales, la administración de cualquiera de las formulaciones proporcionadas en el presente documento que comprenden un péptido glucorregulador como una exendina, por ejemplo, exenatida, da como resultado un nivel de glucosa en sangre venosa o capilar de 2 horas de menos de 300 mg/dl, menos de 275 mg/dl, menos de 250 mg/dl, menos de 225 mg/dl, o menos de 200 mg/dl. En una realización particular, la administración de cualquiera de las formulaciones proporcionadas en el presente documento que comprenden un péptido glucorregulador como una exendina, por ejemplo, exenatida, da como resultado un nivel de glucosa en sangre de 2

horas de menos de 180 mg/dl. En realizaciones adicionales, la administración de cualquiera de las formulaciones proporcionadas en el presente documento que comprenden un péptido glucorregulador como una exendina, por ejemplo, exenatida, da como resultado niveles de glucosa en sangre de menos de 170 mg/dl, menos de 160 mg/dl, menos de 150 mg/dl, menos de 140 mg/dl, menos de 130 mg/dl, o menos de 120 mg/dl. En realizaciones particulares, la administración de cualquiera de las formulaciones proporcionadas en el presente documento que comprenden un péptido glucorregulador como una exendina, por ejemplo, exenatida, da como resultado un nivel de glucosa en sangre venosa de 2 horas de menos de 120 mg/dl, mientras que, en otras realizaciones, se alcanza un nivel de glucosa en sangre capilar de 2 horas de menos de 140 mg/dl.

En una realización, los niveles de glucosa son niveles promedio de glucosa calculados durante un período de tiempo elegido. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, niveles promedio de glucosa diarios, niveles promedio de glucosa semanales, niveles promedio de glucosa mensuales o niveles promedio de glucosa anuales. Los niveles de glucosa circulante de dos horas se determinan después de una prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT). En la prueba estándar, se disuelven 75 g de glucosa anhidra en 250-300 ml de agua y se administran durante 5 minutos. En niños, la glucosa se administra a una velocidad de 1,75 g/kg de peso corporal hasta un máximo de 75 gramos de glucosa. Se obtiene un nivel de glucosa basal antes de la ingestión y luego, generalmente, cada 30 minutos durante 2 horas. Para la diabetes gestacional, a menudo se usa una prueba de 100 g, 3 horas.

Debido a que la glucosa cruza libremente la membrana celular de los glóbulos rojos, la hemoglobina eritrocitaria sufre una glucosilación no enzimática en los restos de amina. La hemoglobina A1c (HbA1c) se refiere al porcentaje de moléculas de hemoglobina con restos de glucosa unidos a las valinas N-terminales de cada una de las dos cadenas beta. La glucohemoglobina incluye HbA1c junto con otras formas de hemoglobina donde la glucosilación se ha producido en otros aminoácidos. El porcentaje de moléculas de hemoglobina sometidas a glucosilación es proporcional a las concentraciones promedio de glucosa ambiental durante el período anterior durante los días 60-90 anteriores. HbA1c es una medida comúnmente utilizada para evaluar el estado del control glucémico en pacientes con diabetes.

En una realización, la administración de cualquiera de las formulaciones proporcionadas en el presente documento que comprenden un péptido glucorregulador como una exendina, por ejemplo, exenatida, da como resultado una reducción a, mantenimiento de, o ambos de niveles de HbA1c de menos de 8 %. En otra realización, los niveles de HbA1c se reducen a, se mantienen en, o ambos a menos de 7,5 %, mientras que en otra realización más, los niveles de HbA1c se reducen a, se mantienen en, o ambos a menos de 7 %. En realizaciones adicionales, la administración de cualquiera de las formulaciones proporcionadas en el presente documento que comprenden un péptido glucorregulador como una exendina, por ejemplo, exenatida, da como resultado una reducción a o mantenimiento de, o ambos de niveles de HbA1c a menos de 6,5 %, menos de 6 %, menos de 5,5 %, menos de 5 % menos de 4,5 % o menos de 4 %. Por tanto, las composiciones divulgadas en el presente documento son útiles en un método para reducir o mantener los niveles de HbA1c en la sangre, comprendiendo los métodos administrar una composición divulgada en el presente documento. En otra realización, la administración de cualquiera de las formulaciones proporcionadas en el presente documento que comprenden un péptido glucorregulador como una exendina, por ejemplo, exenatida, da como resultado una reducción a, mantenimiento de, o ambos de niveles de hemoglobina glucosilada de menos de 10 %. En otra realización, los niveles de hemoglobina glucosilada se reducen a, se mantienen en, o ambos a menos de 9,5 %; mientras que en otra realización más, los niveles de hemoglobina glucosilada se reducen a, se mantienen en, o ambos a menos de 9 %. En realizaciones adicionales, la administración de cualquiera de las formulaciones proporcionadas en el presente documento que comprenden un péptido glucorregulador como una exendina, por ejemplo, exenatida, da como resultado una reducción a, o mantenimiento de, o ambos de niveles de hemoglobina glucosilada a menos de 8,5 %, menos de 8 %, menos de 7,5 %, menos de 7 % menos de 6,5 %, menos de 6 %, menos de 5,5 %, menos de 5 %, menos de 4,5 % o menos de 4 %. En otros aspectos, la administración de cualquiera de las formulaciones proporcionadas en el presente documento que comprenden un péptido glucorregulador como una exendina, por ejemplo, exenatida, da como resultado una disminución de HbA1c en al menos 0,2 %, al menos 0,4 %, al menos 0,6 %, al menos 0,8 %, al menos 1 %, al menos 1,2 %, al menos 1,4 %, al menos 1,6 %, al menos 1,8 %, o al menos 2 %. Por tanto, la invención proporciona métodos para reducir o mantener los niveles de hemoglobina glucosilada en la sangre, implicando los métodos administrar una composición descrita en el presente documento.

Debe tenerse en cuenta que un sujeto que necesita bajar la glucosa en sangre no se limita a pacientes con diabetes mellitus, pero puede incluir cualquier sujeto que padezca hiperglucemia por cualquier motivo, incluyendo, pero sin limitación, lesión, traumatismo, cirugía, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. La cantidad de bajada de glucosa variará con el sujeto en cuestión y dependerá de factores como la gravedad de la hiperglucemia y la gravedad de la enfermedad, trastorno o afección en cuestión.

60 Ejemplos

Los siguientes ejemplos proporcionan ilustraciones adicionales de cómo hacer y usar las formulaciones descritas en el presente documento. Con respecto a los ejemplos en el presente documento, el aceite de MCT se refiere al aceite de triglicéridos de cadena media que está disponible comercialmente como MIGLYOL® 812 (Sasol Germany GmbH, Witten, Alemania).

Ejemplo 1

Las microesferas pueden prepararse mediante procesos conocidos en la técnica y descritos, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos N.º 7.563.871 y la patente de los Estados Unidos N.º 7.456.254. Se obtuvieron microesferas que comprenden un copolímero de poli(lactida-co-glicólido) que han dispersado en la misma 5 % (p/p) de exenatida y 2 % (p/p) de sacarosa. El copolímero de poli(lactida-co-glicólido) tenía una relación de lactida:glicólido de 1:1. Estas microesferas están siendo desarrolladas actualmente por Amylin Pharmaceuticals, Inc. (San Diego, CA), Alkermes, Inc. (Cambridge, MA) y Eli Lilly and Company (Indianápolis, IN) para una formulación semanal para el tratamiento de la diabetes. Gedulin y col., *Diabetologia*, 48:1380-1385 (2004).

Ejemplo 2

La estabilidad de las microesferas del Ejemplo 1 se investigó para determinar su estabilidad durante un período prolongado de tiempo mientras se almacenaba en un vehículo no acuoso. Las microesferas del Ejemplo 1 se almacenaron durante un período de 6 meses a 5 °C en una formulación que comprende un vehículo no acuoso (es decir, aceite de sésamo; aceite de MCT; y oleato de etilo, que es un monoglicérido). El control fue una formulación acuosa que comprende las microesferas del Ejemplo 1 en un vehículo acuoso que contiene carboximetilcelulosa y un tensioactivo.

La estabilidad de las microesferas se determinó mediante la morfología y el tamaño de las partículas mediante un examen al microscopio. La pureza, potencia (por evaluación por HPLC), y liberación *in vitro* de exenatida también se determinaron. Como se muestra en la Tabla 1, después de 6 meses de almacenamiento, la estructura física (es decir, tamaño, morfología) de las microesferas no cambió.

Como se muestra en la Tabla 2, las microesferas almacenadas en un aceite de MCT no mostraron cambios en la pureza de la exenatida según un análisis de HPLC. Las impurezas también pueden denominarse productos de degradación del péptido. Una pureza elevada significa relativamente poca degradación del péptido. La pureza es relativa a la formulación en el tiempo cero. Las microesferas almacenadas en aceite de sésamo y oleato de etilo mostraron una ligera disminución en la pureza de exenatida. Las impurezas no parecían estar relacionadas con el aceite o el polímero de poli(lactida-co-glicólido) (en función de los tiempos de retención), sino que parecían estar relacionadas con la estabilidad de la exenatida misma.

La Tabla 3 muestra que la potencia de exenatida no disminuyó significativamente durante el período de 6 meses independientemente del vehículo no acuoso que se usó.

Tabla 1: Tamaño de partícula y morfología usando microscopio

	tamaño (mm) (desviación estándar (mm))			morfología
	T=0	1 mes	6 meses	
aceite de sésamo	64 (22)	63 (23)	64(12)	sin cambio
aceite de MCT	65 (19)	60 (22)	61 (17)	sin cambio
oleato de etilo	64 (16)	62(16)	59 (13)	sin cambio

Tabla 2: Cambio en la pureza de la formulación que contiene exenatida

	% de pureza de exenatida						
	t = 0	1 mes	% de cambio*	3 meses	% de cambio*	6 meses	% de cambio*
aceite de sésamo	95,93	95,68	-0,25	94,55	-1,38	95,00	-0,93
aceite de MCT	95,63	95,56	-0,07	94,67	-0,96	95,50	-0,13
oleato de etilo	95,60	95,80	0,20	93,67	-1,93	94,70	-0,90

*Los cambios inferiores a 0,5 % se consideran insignificantes

Tabla 3: Cambio en la potencia de exenatida según el vehículo en la formulación

vehículo	tiempo cero	1 mes	3 meses	6 meses
aceite de sésamo	97	104	98	98
aceite de MCT	94	108	99	99
oleato de etilo	95	98	99	100

Ejemplo 3

5 Se determinó la farmacocinética de las formulaciones en el Ejemplo 2, excepto que se añadió lecitina al 2 % (p/p) al vehículo de oleato de etilo. Se administraron inyecciones individuales con una dosis de 53 mg/ml de microesferas por ml de vehículo no acuoso a 6 ratas con una aguja de 21G. En el estudio, también se hizo una comparación con las microesferas del Ejemplo 1 que se mezclaron con un vehículo acuoso justo antes de la inyección.

10 La Figura 1 proporciona una comparación de la farmacocinética de las cuatro formulaciones diferentes de microesferas que contienen exenatida. En tres formulaciones, el vehículo es un aceite (por ejemplo, aceite de sésamo; aceite de MCT; oleato de etilo). En una formulación comparativa, el vehículo es un diluyente acuoso. Como puede verse a partir de los datos, las formulaciones que tenían un vehículo de aceite habían reducido la liberación inmediata en comparación con la formulación que tenía un vehículo acuoso.

15 La Figura 2 es una simulación gráfica de datos extrapolados de la Figura 1 de la concentración plasmática de exenatida a lo largo del tiempo de la formulación que comprende el vehículo de aceite de MCT y la formulación comparativa que comprende el vehículo acuoso. La meseta de concentración plasmática de exenatida se puede alcanzar después de aproximadamente 5 dosis.

Ejemplo 4

20 Se prepararon una formulación que comprende las microesferas del Ejemplo 1 en un vehículo acuoso y una formulación que comprende las microesferas del Ejemplo 1 en un vehículo de MCT. La liberación inmediata se evaluó añadiendo aproximadamente 0,75 ml de las formulaciones a un tampón de liberación HEPES 10 mM. La mezcla se agitó para asegurar que las microesferas logaran un contacto completo con el tampón de liberación HEPES. Después de la incubación a 37 °C durante una hora, la mezcla se centrifugó y la fase acuosa se analizó por HPLC para determinar la liberación inmediata. La concentración de la dosis probada para liberación fue de 150 mg/ml.

30 La Figura 3 muestra la liberación inmediata más baja de la formulación que tiene el vehículo de aceite en comparación con las formulaciones que tienen un vehículo acuoso. El gráfico muestra que con un vehículo acuoso, aproximadamente 0,6 % de exenatida se liberó en la liberación inmediata. Con la formulación que tiene el vehículo de aceite de MCT, menos de 0,1 % de exenatida se liberó en la liberación inmediata.

35 La Figura 4 ilustra el perfil de liberación *in vivo* en ratas durante 10 horas para la formulación del Ejemplo 1 en aceite de MCT en comparación con una formulación que comprende las mismas microesferas en un vehículo acuoso (salino). En el período de tiempo posterior a la administración subcutánea de la formulación, la entrada de exenatida en el plasma fue notablemente menor que las mismas microesferas administradas en el vehículo acuoso. La formulación de la invención no muestra liberación inmediata, y una entrada notablemente más gradual en el plasma sanguíneo en comparación con la formulación acuosa. Por el contrario, la formulación acuosa mostró una liberación inmediata seguida de una entrada más aguda en el plasma sanguíneo.

Ejemplo 5

45 Las micropartículas se prepararon de manera similar a la descrita en los ejemplos de la patente de los Estados Unidos N.º 5.439.688, cuya divulgación se incorpora en el presente documento como referencia. Se prepararon ocho muestras mezclando brevemente un principio farmacéutico activo (es decir, davalintida, pramlintida, metreleptina, albúmina sérica bovina, salicilato de sodio, ácido salicílico, HCl de minociclina, insulina) y polímero (es decir, copolímero de poli(lactida-co-glicólido) o copolímero de policaprolactona/PLGA) y luego la mezcla se colocó en un molino para obtener un polvo bien homogeneizado. Las mezclas variaron de 2 % a 10 % p/p del principio farmacéutico activo. El polvo mezclado se transfirió a una extrusora donde la temperatura se ajustó de acuerdo con el polímero elegido. Algunos polímeros necesitaban temperaturas más altas para producir una masa fundida con buenas propiedades de flujo. La extrusora contenía dos hélices gemelas que se movían en sentido horario para producir una mezcla eficiente. El material se extruyó a través de un orificio de 1,5 mm, se recogió, se enfrió a temperatura ambiente y se cortó en hebras cortas de aproximadamente 1-2 pulgadas de largo. Estas hebras fueron luego alimentadas a un molino de rotor de 12 dientes, seguido de una etapa de tamizado para producir micropartículas de aproximadamente 20 a 100 micrómetros. Las micropartículas se recogieron y almacenaron a 5 °C hasta su uso posterior.

60 Se prepararon muestras experimentales dispersando aproximadamente 50 mg de las micropartículas en 0,75 ml de un vehículo de aceite de MCT. Las muestras se almacenaron a 5 °C y 25 °C durante dos días, dos semanas o un mes, momentos en los que se analizaron muestras representativas. Se determinó la fracción de fármaco que permaneció en las micropartículas y la fracción de fármaco que se dividió en el vehículo de aceite de MCT. En resumen, las muestras se centrifugaron para separar las micropartículas del vehículo de aceite de MCT. Cada porción se trató independientemente para determinar la cantidad de fármaco que contenía. Los resultados se informan sobre la base del porcentaje que reside en cada porción independiente.

ES 2 809 178 T3

Tabla 4: Copolímero de PLGA; 2 días de almacenamiento a 5 °C

Compuesto	Micropartículas	Vehículo de MCT
davalintida	99,8 %	0,2 %
pramlintida	100,0 %	0,0 %
metreleptina	100,0 %	0,0 %
albúmina sérica bovina	100,0 %	0,0 %
salicilato de sodio	99,5 %	0,5 %
ácido salicílico	98,9 %	1,1 %
minociclina	99,1 %	0,9 %

Tabla 5: Copolímero de PLGA; 1 mes de almacenamiento a 5 °C

Compuesto	Micropartículas	Vehículo de MCT
davalintida	99,4 %	0,6 %
pramlintida	99,7 %	0,3 %
metreleptina	100,0 %	0,0 %
albúmina sérica bovina	100,0 %	0,0 %
salicilato de sodio	98,7 %	1,3 %
ácido salicílico	99,9 %	0,1 %
minociclina	99,9 %	0,1 %
insulina	99,5 %	0,5 %

Tabla 6: Copolímero de PLGA; 2 días de almacenamiento a 25 °C

Compuesto	Micropartículas	Vehículo de MCT
davalintida	100,0 %	0,0 %
pramlintida	100,0 %	0,0 %
metreleptina	100,0 %	0,0 %
albúmina sérica bovina	100,0 %	0,0 %
salicilato de sodio	97,7 %	2,3 %
ácido salicílico	99,1 %	0,9 %
minociclina	99,4 %	0,6 %

Tabla 7: Copolímero de PLGA; 1 mes de almacenamiento a 25 °C

Polímero de PLGA; 1 mes de almacenamiento a 25 °C		
Compuesto	Micropartículas	Vehículo de MCT
davalintida	100,0 %	0,0 %
pramlintida	100,0 %	0,0 %
metreleptina	100,0 %	0,0 %
albúmina sérica bovina	100,0 %	0,0 %
salicilato de sodio	98,5 %	1,5 %
ácido salicílico	99,8 %	0,2 %
minociclina	99,6 %	0,4 %
insulina	99,3 %	0,7 %

Tabla: 8: copolímero de policaprolactona/PLGA; Dos semanas de almacenamiento

Compuesto	5 °C		25 °C	
	Micropartículas	Vehículo de MCT	Micropartículas	Vehículo de MCT
pramlintida	100,0 %	0,0 %	100,0 %	0,0 %

Los datos en las Tablas 4-8 ilustran la amplia aplicabilidad de las formulaciones de liberación sostenida descritas en el presente documento a una variedad de diferentes principios farmacéuticos activos, incluidos péptidos y moléculas pequeñas. Las composiciones se han producido con éxito usando una variedad de péptidos, albúmina sérica bovina, e incluso una selección de moléculas pequeñas. Sorprendentemente el ácido salicílico, que es soluble en aceite, no migró al aceite vehículo de MCT, a pesar de que su solubilidad en el aceite de MCT es superior a 30 mg/ml. Por tanto, las micropartículas permanecen intactas tras el almacenamiento en MCT incluso cuando el principio farmacéutico activo es soluble en MCT. Los datos ilustran además que las composiciones pueden producirse con éxito incluso usando otras mezclas de polímeros en las micropartículas.

Ejemplo 6

El porcentaje de pureza de exenatida se midió por HPLC a intervalos de un mes durante un período de 9 meses en las siguientes cuatro formulaciones: (i) una formulación que comprende las microesferas del Ejemplo 1 almacenadas en un vehículo de aceite de MCT a 5 °C; (ii) una formulación que comprende las microesferas del Ejemplo 1 almacenadas en un vehículo de aceite de MCT a 25 °C; (iii) microesferas secas del Ejemplo 1 que se habían almacenado en un envase durante 9 meses a 5 °C sin un vehículo líquido, y que luego se mezclaron con un vehículo acuoso inmediatamente antes del estudio; y (iv) microesferas secas del Ejemplo 1 que se habían almacenado en un envase durante 9 meses a 25 °C sin un vehículo líquido, y que luego se mezclaron con un vehículo acuoso inmediatamente antes del estudio.

Las Figuras 5A y B muestran lo siguiente: (i) la exenatida tenía una pureza superior al 93 % a los 6 meses y 9 meses en la formulación con el vehículo de aceite a una temperatura de 5 °C; (ii) la exenatida tenía una pureza superior al 86 % a los 6 meses y 9 meses en la formulación con el vehículo de aceite a una temperatura de 25 °C; (iii) la exenatida tenía una pureza superior al 94 % a los 6 meses en los que las microesferas se habían almacenado en seco a 5 °C; y (iv) la exenatida tenía una pureza superior al 90 % a los 6 meses en la formulación donde las microesferas se habían almacenado secas a una temperatura de 25 °C. En la figura 5A, la pureza de la exenatida se determinó por HPLC de intercambio catiónico fuerte. En la figura 5B, la pureza de exenatida se determinó por HPLC de fase inversa.

Ejemplo 7

Las formulaciones que contenían las microesferas del Ejemplo 1 y un vehículo de aceite de MCT se almacenaron a 5° y la potencia de exenatida se midió a intervalos mensuales durante 9 meses. Adicionalmente, las formulaciones que contenían las microesferas del Ejemplo 1 y un vehículo de aceite de MCT se almacenaron a 25° y la potencia de exenatida se midió a intervalos mensuales durante 6 meses. La Figura 6 presenta los resultados que muestran que la potencia de exenatida se conservó durante al menos 9 meses.

Ejemplo 8

Se analizó la integridad física de una formulación que contiene las microesferas del Ejemplo 1 en un vehículo de aceite de MCT. Después del almacenamiento durante un período de 6 meses a 5 °C, el peso molecular del copolímero de poli(lactida-co-glicólido) no cambió con respecto al tiempo cero. Después del almacenamiento durante un período de 6 meses a 25 °C, el peso molecular del copolímero de poli(lactida-co-glicólido) disminuyó en 6 kDaltons, que era comparable al cambio de peso molecular de las microesferas secas (es decir, las microesferas almacenadas durante 6 meses a 25 °C sin ningún vehículo). El diámetro medio de las microesferas se midió después del almacenamiento a los 3, 6 y 9 meses a 5 °C o 25 °C, y no se detectó ningún cambio en el diámetro medio con respecto al tiempo cero.

Ejemplo 9

La relación de lactida/glicólido para las micropartículas también se investigó para su uso con diversos API. La siguiente tabla proporciona las diversas relaciones de lactida/glicólido utilizadas.

Polímero	Fármaco	PM aprox. de polímero (kDa)	Relación lactida/glicólido para PLGA
PLGA	davalintida	10	50/50
PLGA	pramlintida	10	50/50
PLGA	Leptina	10	75/25

55

ES 2 809 178 T3

(continuación)			
Polímero	Fármaco	PM aprox. de polímero (kDa)	Relación lactida/glicólido para PLGA
PLGA	BSA	25	50/50
PLGA	Salicilato de sodio	25	50/50
PLGA	Ácido salicílico	25	50/50
PLGA	Minociclina	10	75/25
PLGA	Insulina	25	50/50
1,1: 1 PCL/PLGA	pramlintida	PCL = 150 PLGA = 10	50/50

REIVINDICACIONES

1. Una formulación fabricada premezclada para inyección que comprende una suspensión de
- 5 (i) un vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable que comprende uno o más triglicéridos de ácidos grasos C₆-C₁₂ y
(ii) microesferas que comprenden un polímero biodegradable y biocompatible que es un polímero de poli(lactida-co-glicólido) y un principio farmacéutico activo que es exenatida.
- 10 2. La formulación de la reivindicación 1, en donde las microesferas han dispersado en la misma 1 % a 10 % (p/p) de exenatida y del 0,1 % al 5 % (p/p) de azúcar; particularmente, en donde el azúcar es glucosa, dextrosa, galactosa, maltosa, fructosa, manosa, sacarosa, lactosa, trehalosa, rafinosa, acarbosa, glicol, glicerol, eritritol, treitol, arabitol, ribitol, sorbitol, dulcitol, iditol, isomalt, maltitol, lactitol, manitol, xilitol o una combinación de dos o más de los mismos.
- 15 3. La formulación de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable es un aceite de coco fraccionado o no fraccionado, un aceite de palma fraccionado o no fraccionado, un aceite de grano de palma fraccionado o no fraccionado, un aceite de sésamo fraccionado o no fraccionado, un aceite de soja fraccionado o no fraccionado, un aceite de almendras fraccionado o no fraccionado, un aceite de colza fraccionado o no fraccionado, un aceite de maíz fraccionado o no fraccionado, un aceite de girasol fraccionado o no fraccionado, un aceite de cacahuete fraccionado o no fraccionado, un aceite de oliva fraccionado o no fraccionado, un aceite de ricino fraccionado o no fraccionado, un aceite de soja fraccionado o no fraccionado, un aceite de cártamo fraccionado o no fraccionado, un aceite de semilla de algodón fraccionado o no fraccionado, oleato de etilo o una combinación de dos o más de los mismos.
- 20 4. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable comprende además uno o más monoglicéridos, uno o más diglicéridos, uno o más triglicéridos o una combinación de dos o más de los mismos.
- 25 5. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable comprende
- 30 (i) un triglicérido que comprende un éster de un ácido graso C₆;
(ii) un triglicérido que comprende ésteres de un ácido graso C₈;
(iii) un triglicérido que comprende un éster de un ácido graso C₁₀;
35 (iv) un triglicérido que comprende un éster de un ácido graso C₁₂;
(v) un triglicérido que comprende ésteres de tres ácidos grasos C₈;
(vi) un triglicérido que comprende ésteres de tres ácidos grasos C₁₀;
(vii) un triglicérido que comprende ésteres de dos ácidos grasos C₈ y un ácido graso C₁₀;
(viii) un triglicérido que comprende ésteres de dos ácidos grasos C₁₀ y un ácido graso C₈;
40 (ix) un triglicérido que comprende ésteres de dos ácidos grasos C₈ y un ácido graso C₆;
(x) un triglicérido que comprende ésteres de dos ácidos grasos C₁₀ y un ácido graso C₆;
(xi) un triglicérido que comprende ésteres de un ácido graso C₈, un ácido graso C₁₀ y un ácido graso C₁₂;
(xii) un triglicérido que comprende ésteres de un ácido graso C₈, un ácido graso C₁₀ y un ácido graso C₆ o
(xiii) una combinación de dos o más de los mismos.
- 45 6. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable comprende un triglicérido que comprende ésteres del
- 50 (i) 0 a 2 % en peso de ácido graso C₆, 65 a 80 % en peso de ácido graso C₈, 20 a 35 % en peso de ácido graso C₁₀ y 0 a 2 % en peso de ácido graso C₁₂;
(ii) 0 a 2 % en peso de ácido graso C₆, 50 a 65 % en peso de ácido graso C₈, 30 a 45 % en peso de ácido graso C₁₀ y 0 a 2 % en peso de ácido graso C₁₂;
(iii) 0 a 2 % en peso de ácido graso C₆, 45 a 65 % en peso de ácido graso C₈, 30 a 45 % en peso de ácido graso C₁₀, 0 a 3 % en peso de ácido graso C₁₂; y 0 a 5 % en peso de ácido linoleico; o
55 (iv) 0 a 2 % en peso de ácido graso C₆, 45 a 55 % en peso de ácido graso C₈, 30 a 40 % en peso de ácido graso C₁₀, 0 a 3% en peso de ácido graso C₁₂,
y 10 a 20 % en peso de ácido succínico.
- 60 7. La formulación de la reivindicación 6, en donde el vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable comprende 0 a 2 % en peso de ácido graso C₆, 50 a 65 % en peso de ácido graso C₈, 30 a 45 % en peso de ácido graso C₁₀ y 0 a 2 % en peso de ácido graso C₁₂.
8. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en donde los triglicéridos comprenden hasta el 2 % de ácidos grasos C₁₄.
- 65 9. La formulación de la reivindicación 1 que comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable;

- particularmente, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es un azúcar, un alcohol de azúcar, un antioxidante, un conservante o una combinación de dos o más de los mismos; y/o, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es sacarosa, glucosa, dextrosa, galactosa, maltosa, trehalosa, fructosa, maltodextrina, glicol, glicerol, eritritol, treitol, arabitol, ribitol, sorbitol, dulcitol, iditol, isomalt, maltitol, lactitol, manitol, xilitol, ácido benzoico, ácido sórbico, meta cresol, benzoato de sodio, sorbato de potasio, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, cloruro de benzalconio, metabisulfito de sodio, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, sulfito sódico, tocoferol, timol, ascorbato, galato de propilo o una combinación de dos o más de los mismos.
- 5
10. La formulación de la reivindicación 1, en donde la formulación no comprende además un agente formador de gel.
- 10
11. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento de la diabetes, estimulación de la liberación de insulina; bajada del glucagón en plasma; reducción de la ingesta de alimentos; reducción del apetito; disminución de la motilidad gástrica; retraso del vaciado gástrico; bajada de los niveles de lípidos en plasma; tratamiento de la intolerancia alterada a la glucosa; tratamiento de la hiperglucemia; tratamiento de la obesidad; tratamiento del sobrepeso; tratamiento de la enfermedad del hígado graso; o tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente la formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.
- 15
12. La formulación de la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de la diabetes; estimulación de la liberación de insulina; bajada del glucagón en plasma; reducción de la ingesta de alimentos; reducción del apetito; disminución de la motilidad gástrica; o retraso del vaciado gástrico.
- 20
13. Un kit que comprende un envase que comprende la formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 e instrucciones de uso.
- 25
14. El kit de la reivindicación 13, en el que el envase es un inyector de pluma de dosis única o multidosis, un vial de dosis única o multidosis o cartucho de dosis única o multidosis.
- 30
15. Una formulación fabricada premezclada según la reivindicación 1 para inyección que consiste esencialmente en una suspensión de:
- 35
- (i) un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende uno o más triglicéridos de ácidos grasos C₆-C₁₂; y
 - (ii) microesferas que consisten esencialmente en un polímero de poli(lactida-co-glicólido) que ha dispersado en la misma aproximadamente 5 % (p/p) de exenatida como principio farmacéutico activo y aproximadamente 2 % (p/p) de sacarosa; en donde la proporción de lactida:glicólido en el polímero es aproximadamente 1:1.

Figura 1

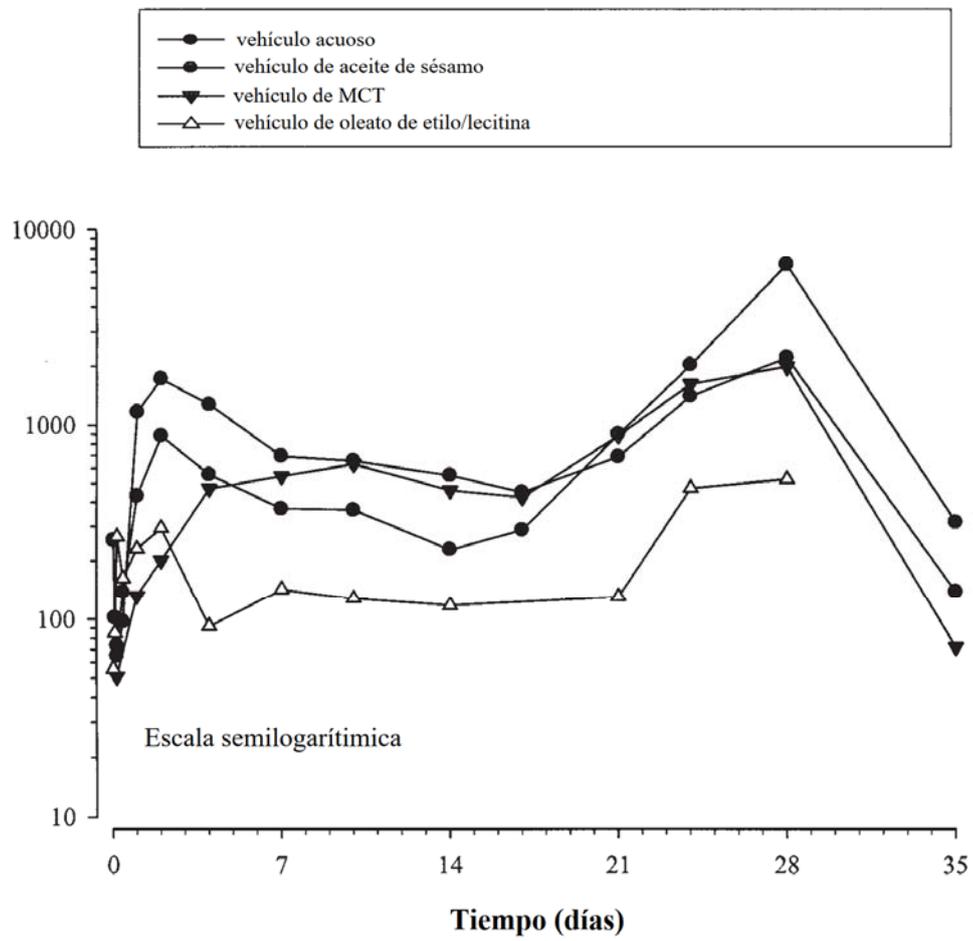


Figura 2

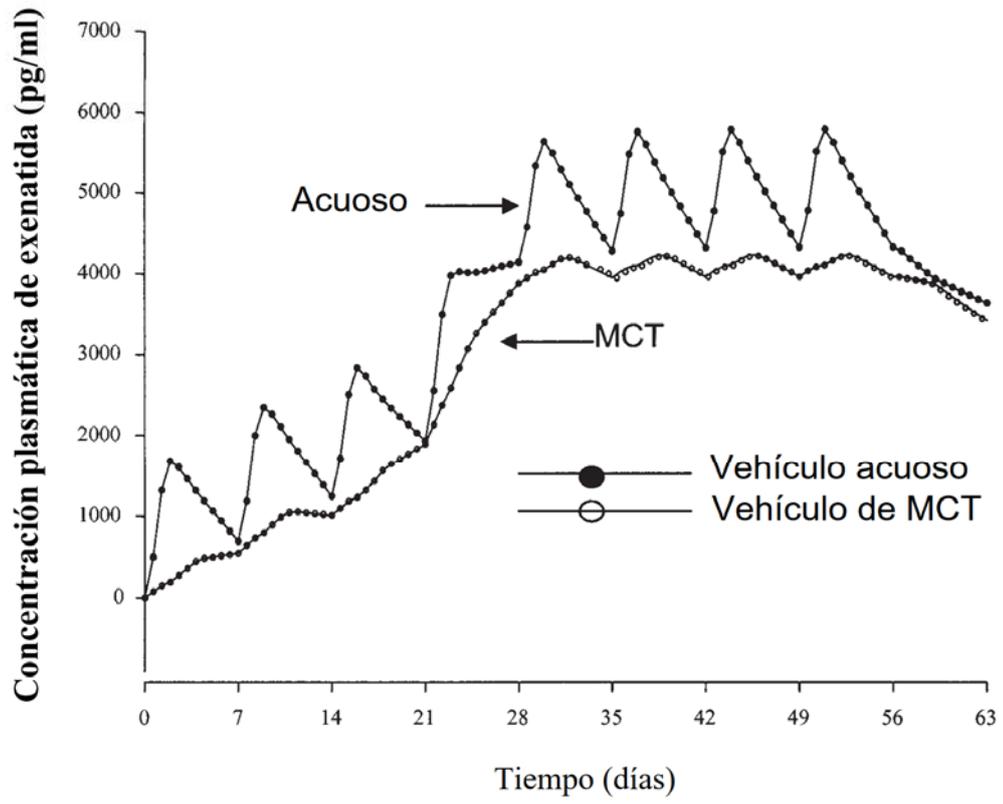


Figura 3

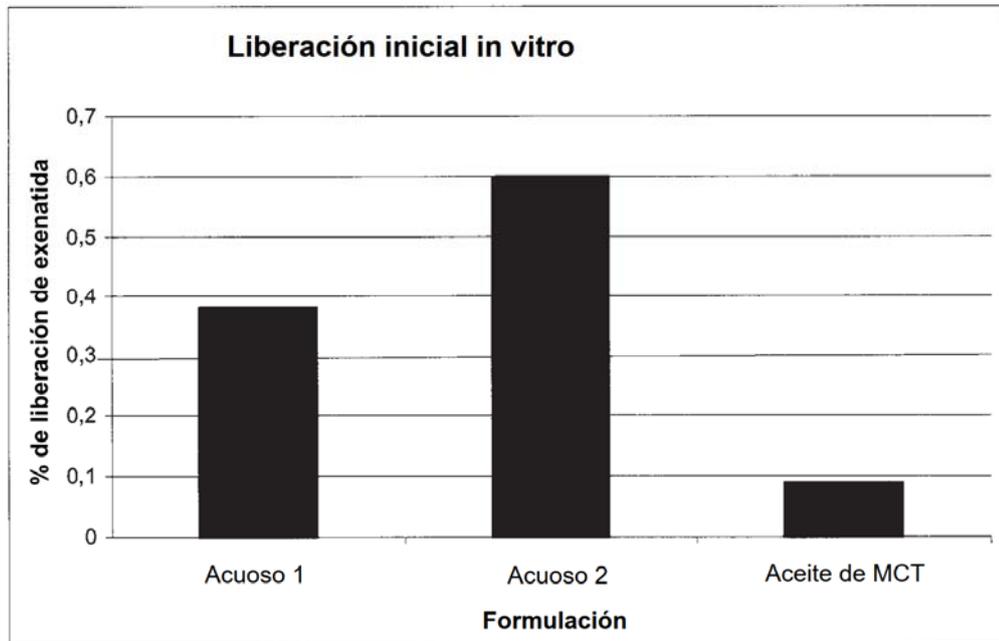


Figura 4

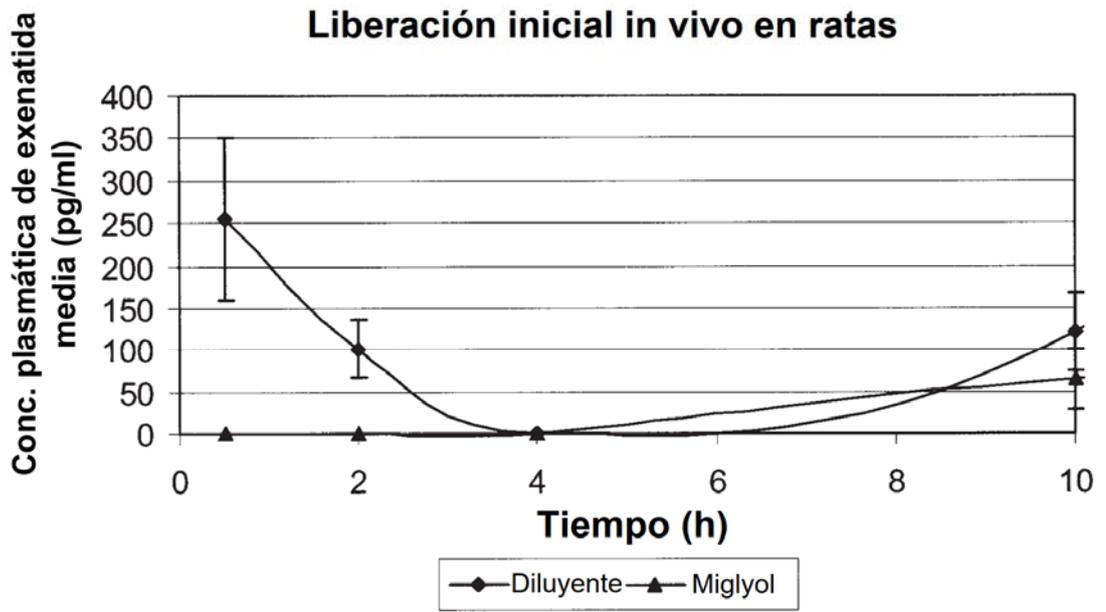


Figura 5A

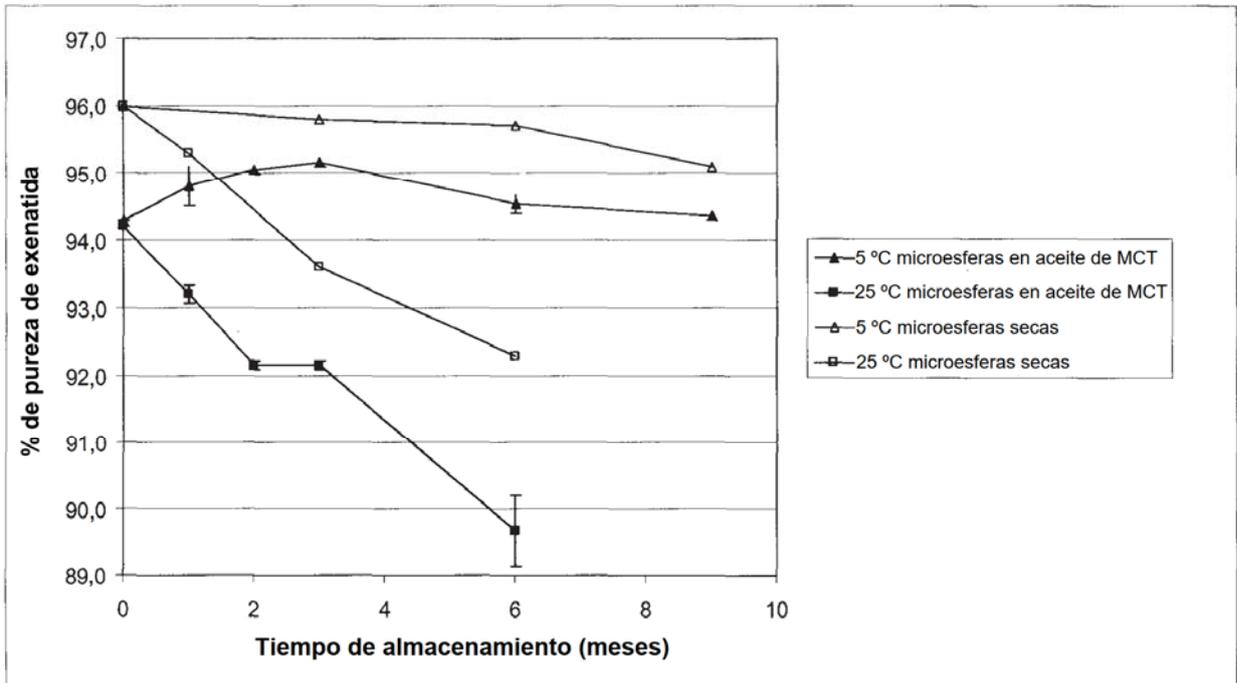


Figura 5B

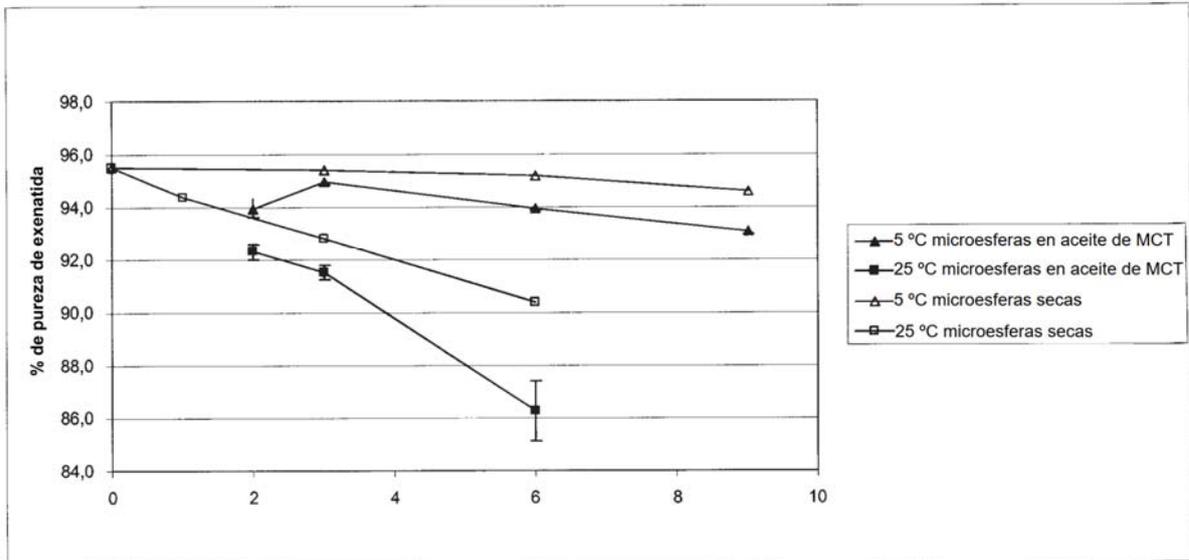


Figura 6

