

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y
COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-297046- -00000-0000

Fecha: 2013-12-20 08:53:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

EXPEDIENTE-----

TITULO: FORMULACIONES SEPTICAS DE LIBERACION
CONTROLADA

SOLICITANTE CAMURUS AB

DOMICILIO LUND, SUECIA

APODERADO JUAN CARLOS URIBE RESTREPO

FECHA DICIEMBRE 19-2013

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/ EP2012/059917	
Publicación Internacional No.		WO 2012/160213 A1	
Fecha		25/05/2012	
Fecha		29/11/2012	
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
FORMULACIONES PEPTÍDICAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 9/00 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01) A61K9/127 (2006.01) A61K 47/14 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01) A61K 47/24 (2006.01)			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
CAMURUS AB			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
IDEON, GAMMA 1, SÖLVEGATAN 41, SE-223 70 LUND, SUECIA			
CIUDAD LUND		CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
PAÍS DE RESIDENCIA SUECIA		SUECIA	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1 TIBERG		FREDRIK	SUECIA
2 NISTOR		CATALIN	SUECIA
3 JOHNSON		MARKUS	SUECIA
4			
5			
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1 SUECIA		LUND	IDEON, GAMMA 1, SÖLVEGATAN 41, SE-223 70 LUND, SUECIA
2 SUECIA		LUND	IDEON, GAMMA 1, SÖLVEGATAN 41, SE-223 70 LUND, SUECIA
3 SUECIA		LUND	IDEON, GAMMA 1, SÖLVEGATAN 41, SE-223 70 LUND, SUECIA
4			
5			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
URIBE RESTREPO		JUAN CARLOS	C.C. 79.159.313 T.P. 54.493
DIRECCIÓN CALLE 93B No. 12-48, Piso 4o. BOGOTÁ, D.C., COLOMBIA		No. TELÉFONO 6019660	
CIUDAD BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA		CORREO ELECTRÓNICO tum@tumnet.com	
PAÍS COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN 1 ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA 2 3		CÓDIGO PAÍS USA	(31) NÚMERO 61/489,886	(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 25/05/2011
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios:		9. ☐ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 32		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas		
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		
		Universidades públicas o privadas		
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación		
		Entidades sin ánimo de lucro		
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.		
		☐ Hoja de información complementaria.		
		☐ Otros, especificar		
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		

	16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.
--	---

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 November 2012 (29.11.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/160213 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/00 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01) A61K 47/14 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01) A61K 47/24 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/059917

(22) International Filing Date:

25 May 2012 (25.05.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/489,886 25 May 2011 (25.05.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): CAMUR-US AB [SE/SE]; Ideon, Gamma 1, Sölvegatan 41, SE-223 70 Lund (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): TIBERG, Fredrik [SE/SE]; c/o Camurus AB, Ideon, Gamma 1, Sölvegatan 41, SE-223 70 Lund (SE). NISTOR, Catalin [SE/SE]; c/o Camurus AB, Ideon, Gamma 1, Sölvegatan 41, SE-223 70 Lund (SE). JOHNSON, Markus [SE/SE]; c/o Camurus, Ideon, Gamma 1, Sölvegatan 41, SE-223 70 Lund (SE).

(74) Agent: GODDARD, Christopher; Dehns, St Bride's House, 10 Salisbury Square, London EC4Y 8JD (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

WO 2012/160213 A1

(54) Title: CONTROLLED RELEASE PEPTIDE FORMULATIONS

(57) Abstract: The present invention relates to compositions forming a low viscosity mixture of: a) 20-80 wt.% of at least one diacyl glycerol and/or a tocopherol; b) 20-80 wt.% of at least one phosphatidyl choline (PC); c) 5-20 wt.% of at least one biocompatible, organic mono-alcoholic solvent; d) up to 20 wt.% polar solvent e) at least one peptide active agent; f) optionally at least one antioxidant; wherein the ratio of components a:b is in the range 40:60 to 54:46; wherein the pre-formulation forms, or is capable of forming, at least one liquid crystalline phase structure upon contact with excess aqueous fluid. The invention further relates to methods of treatment comprising administration of such compositions, and to pre-filled administration devices and kits containing the formulations.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/059917

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61K9/127 A61K38/00 A61K47/10 A61K47/14
A61K47/24

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BIOSIS, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/131730 A1 (CAMURUS AB [SE]; GODDARD CHRISTOPHER [GB]; JOABSSON FREDRIK [SE]; JOHN) 14 December 2006 (2006-12-14) cited in the application	1-5,7-32
Y	page 35; table 4 claims 1-34 last paragraph; page 1	1-32
X	WO 2006/075124 A1 (CAMURUS AB [SE]; GODDARD CHRISTOPHER [GB]; JOABSSON FREDRIK [SE]; JOHN) 20 July 2006 (2006-07-20) cited in the application	1-11, 18-32
Y	example 3 claims 1-45	1-32
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 August 2012

Date of mailing of the international search report

14/08/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schüle, Stefanie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/059917

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2009/155193 A1 (JOABSSON FREDRIK [SE] ET AL) 18 June 2009 (2009-06-18)	1-5, 7-11, 18-32
Y	examples 1-4 -----	1-32
Y	WO 2009/024795 A1 (CAMURUS AB [SE]; GODDARD CHRISTOPHER [GB]; NISTOR CATALIN [SE]; JOHNSS) 26 February 2009 (2009-02-26) example 4 claims 1-21 -----	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/059917

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006131730	A1	14-12-2006	CA 2609810 A1	14-12-2006
			CN 101217940 A	09-07-2008
			EP 1888031 A1	20-02-2008
			JP 2008542437 A	27-11-2008
			US 2008124394 A1	29-05-2008
			US 2008146490 A1	19-06-2008
			WO 2006131730 A1	14-12-2006

WO 2006075124	A1	20-07-2006	AU 2005324794 A1	20-07-2006
			CA 2594711 A1	20-07-2006
			EP 1843746 A1	17-10-2007
			JP 2008526933 A	24-07-2008
			KR 20070104599 A	26-10-2007
			WO 2006075124 A1	20-07-2006

US 2009155193	A1	18-06-2009	AT 462409 T	15-04-2010
			EP 2206495 A1	14-07-2010
			ES 2343641 T3	05-08-2010
			US 2009155193 A1	18-06-2009
			US 2009170782 A1	02-07-2009

WO 2009024795	A1	26-02-2009	CA 2697034 A1	26-02-2009
			CN 101861140 A	13-10-2010
			EP 2194969 A1	16-06-2010
			JP 2010536838 A	02-12-2010
			KR 20100061493 A	07-06-2010
			US 2012028890 A1	02-02-2012
			WO 2009024795 A1	26-02-2009
			WO 2009024797 A1	26-02-2009

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To Goddard, Chnstopher DEHNS St Brde's House 10 Salisbury Square London EC4Y 8JD ROYAUME UNI	File 21 AUG 2012 Dehns RECEIVED ANSD
--	---

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference 95 109535/04	Date of mailing (day/month/year) 14 August 2012 (14-08-2012)
International application No PCT/EP2012/059917	International filing date (day/month/year) 25 May 2012 (25-05-2012)
Applicant CAMURUS AB	

- 1 ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46)

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No (41-22) 338 82 70

For more detailed instructions, see PCT Applicant's Guide, International Phase, paragraphs 9 004 - 9 011

- 2 ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith

- 3 ☐ **With regard to any protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40 2, the applicant is notified that

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices
- ☐ no decision has been made yet on the protest, the applicant will be notified as soon as a decision is made

4 Reminders

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. Following the expiration of 30 months from the priority date, these comments will also be made available to the public.

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau before completion of the technical preparations for international publication (Rules 90bis.1 and 90bis.3).

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later), otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

For details about the applicable time limits, Office by Office, see www.wipo.int/pct/en/texts/time_limits.html and the *PCT Applicant's Guide, National Chapters*.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040 Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer MARRA, Emanuela Tel +49 (0)89 2399-7235
---	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 95.109535/04	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below	
International application No PCT/EP2012/059917	International filing date (day/month/year) 25/05/2012	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 25/05/2011
Applicant CAMURUS AB		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report

1 Basis of the report

a With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12 3(a) and 23 1(b))

b ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43 6bis(a))

c ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I

2 ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3 ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4 With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows

5 With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38 2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6 With regard to the **drawings**,

- a the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/059917

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/00 A61K9/127 A61K38/00 A61K47/10 A61K47/14 ADD. A61K47/24		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BIOSIS, FSTA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	WO 2006/131730 A1 (CAMURUS AB [SE]; GODDARD CHRISTOPHER [GB]; JOABSSON FREDRIK [SE]; JOHN) 14 December 2006 (2006-12-14) cited in the application	1-5,7-32
Y	page 35; table 4 claims 1-34 last paragraph; page 1	1-32
X	----- WO 2006/075124 A1 (CAMURUS AB [SE]; GODDARD CHRISTOPHER [GB]; JOABSSON FREDRIK [SE]; JOHN) 20 July 2006 (2006-07-20) cited in the application	1-11, 18-32
Y	example 3 claims 1-45 -----	1-32
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C		
☒ See patent family annex		
* Special categories of cited documents "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 3 August 2012		Date of mailing of the international search report 14/08/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schüle, Stefanie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/059917

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	US 2009/155193 A1 (JOABSSON FREDRIK [SE] ET AL) 18 June 2009 (2009-06-18)	1-5, 7-11, 18-32
Y	examples 1-4	1-32
Y	----- WO 2009/024795 A1 (CAMURUS AB [SE]; GODDARD CHRISTOPHER [GB]; NISTOR CATALIN [SE]; JOHNSS) 26 February 2009 (2009-02-26) example 4 claims 1-21 -----	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/059917

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006131730 A1	14-12-2006	CA 2609810 A1	14-12-2006
		CN 101217940 A	09-07-2008
		EP 1888031 A1	20-02-2008
		JP 2008542437 A	27-11-2008
		US 2008124394 A1	29-05-2008
		US 2008146490 A1	19-06-2008
		WO 2006131730 A1	14-12-2006

WO 2006075124 A1	20-07-2006	AU 2005324794 A1	20-07-2006
		CA 2594711 A1	20-07-2006
		EP 1843746 A1	17-10-2007
		JP 2008526933 A	24-07-2008
		KR 20070104599 A	26-10-2007
		WO 2006075124 A1	20-07-2006

US 2009155193 A1	18-06-2009	AT 462409 T	15-04-2010
		EP 2206495 A1	14-07-2010
		ES 2343641 T3	05-08-2010
		US 2009155193 A1	18-06-2009
		US 2009170782 A1	02-07-2009

WO 2009024795 A1	26-02-2009	CA 2697034 A1	26-02-2009
		CN 101861140 A	13-10-2010
		EP 2194969 A1	16-06-2010
		JP 2010536838 A	02-12-2010
		KR 20100061493 A	07-06-2010
		US 2012028890 A1	02-02-2012
		WO 2009024795 A1	26-02-2009
		WO 2009024797 A1	26-02-2009

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No
PCT/EP2012/059917

International filing date (day/month/year)
25 05 2012

Priority date (day/month/year)
25 05 2011

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV A61K9/00 A61K9/127 A61K38/00 A61K47/10 A61K47/14 A61K47/24

Applicant
CAMURUS AB

1 This opinion contains indications relating to the following items

- ☒ Box No I Basis of the opinion
☐ Box No II Priority
☐ Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐ Box No IV Lack of unity of invention
☒ Box No V Reasoned statement under Rule 43bis 1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
☐ Box No VI Certain documents cited
☐ Box No VII Certain defects in the international application
☐ Box No VIII Certain observations on the international application

2 FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ('IPEA') except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66 1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later

For further options, see Form PCT/ISA/220

3 For further details, see notes to Form PCT/ISA/220

Name and mailing address of the ISA



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 - 0
Fax +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Schule, Stefanie

Telephone No +49 89 2399 0



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/EP2012/059917

Box No. I Basis of the opinion

- 1 With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12 3(a) and 23 1 (b))
- 2 ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis 1(a))
- 3 With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished
- a (means)
- ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
- b (time)
- ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
- 4 ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished
- 5 Additional comments

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	
	No	Claims	<u>1-32</u>
Inventive step (IS)	Yes	Claims	
	No	Claims	<u>1-32</u>
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	<u>1-32</u>
	No	Claims	

2 Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 DOCUMENTS

Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2006/131730
- D2 WO 2006/075124
- D3 US 2009/155193
- D4 WO 2009/024795

2 REMARK

Claims 23 and 24 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

3 CLARITY (Art. 6 PCT)

The relative term "low viscosity" used in claim 1 has no well-recognized meaning and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claim unclear, Article 6 PCT. Therefore, the term cannot be used as distinguishing feature.

4 NOVELTY (Art. 33(2) PCT)

- 4.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-32 is not new in the sense of Article 33 (2) PCT.

- 4.2 The term "pre-formulation" cannot be considered as limiting feature, because it is not further defined and it is not clear to what the term "pre-" refers.
- 4.3 D1 discloses a pre-formulation comprising a) glycerol dioleate (about 40-45%), b) phosphatidyl choline (about 30-37%), c) ethanol (about 5-10%), d) water (about 10-15%) and e) GLP-1 (a peptide active agent) (page 35, Table 4). The ratio of a : b corresponds to the value claimed. As the ingredients are the same as claimed and are used in the same amounts, it can be expected that the formulation "forms, or is capable of forming, at least one liquid crystalline phase structure upon contact with excess aqueous fluid". This also applies to the following documents. Consequently, the subject-matter of claims 1-5 and 7-32 is not novel in view of D1.
- 4.4 D2 discloses a pre-formulation comprising a) glycerol dioleate (about 50%), b) phosphatidyl choline (about 35%), c) ethanol (about 10%) and octreotide (a peptide active agent) (page 32, example 3). The ratio of a : b is about 40:60. Claim 1 refers to "up to 20wt% polar solvent" which is an open range and implies that also 0% of solvent can be comprised. Consequently, the subject-matter of claims 1-11 and 18-32 is not novel in view of D2.
- 4.5 D3 discloses a formulation comprising a) glycerol dioleate (about 50%), b) phosphatidyl choline (about 35%), c) ethanol (about 10%) and calcitonin (a peptide active agent) (page 12, example 4). The ratio of a : b is about 40:60. Claim 1 refers to "up to 20wt% polar solvent" which is an open range and implies that also 0% of solvent can be comprised. Consequently, the subject-matter of claims 1-5, 7-11 and 18-32 is not novel in view of D3.
- 4.6 D4 discloses a formulation comprising a) glycerol dioleate (43.2%), b) phosphatidyl choline (43.2%), c) ethanol (3.2%) and calcitonin (a peptide active agent) (page 12, example 4). The ratio of a : b is about 40:60. Consequently, the subject-matter of claims 1-5, 7-11 and 18-32 is not novel in view of D3.

5 INVENTIVE STEP (Art. 33(3) PCT)

- 5.1 Being not novel, the subject-matter of claims 1-32 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

- 5.2 Even if novelty of independent claim 1 is restored, an objection on ground of lack of an inventive step will arise. Indeed, having regard to the claimed composition and the prior art, the person skilled in the art would regard the composition of the present invention (as far as novel) as an obvious alternative to those known.
- 5.3 Should novelty of claim 1 be restored, documents D1-D4 should be taken into consideration in order to expedite the subsequent procedure, as they also seem to be of particular relevance as far as inventive step is concerned (Articles 33(3) PCT).

6 INDUSTRIAL APPLICABILITY (Art. 33(4) PCT)

The subject-matter of claims 1-32 is industrial applicable according to Art. 33 (4) PCT.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

FORMULACIONES PEPTÍDICAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a precursores de la formulación (pre-
5 formulaciones) para la generación *in situ* de composiciones para la liberación
controlada de agentes activos peptídicos, y métodos de tratamiento con dichas
formulaciones. En particular, la invención se refiere a preformulaciones de
carga elevada de componentes anfífilos y por lo menos un agente activo
peptídico para aplicación parenteral, que sufren transición de fases luego de la
10 exposición a fluidos acuosos, tales como fluidos corporales, formando de ese
modo una composición de liberación controlada.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Muchos agentes bioactivos incluyendo productos farmacéuticos,
nutrientes, vitaminas y demás tienen una "ventana funcional". Es decir, existe
15 un rango de concentraciones en el cual pueden observarse estos agentes para
proporcionar cierto efecto biológico. Donde la concentración en la parte
apropiada del cuerpo (por ej., localmente o según lo demostrado por la
concentración en suero) cae por debajo de un cierto nivel, no puede atribuirse
efecto beneficioso alguno al agente. Similarmente, existe en general un nivel
20 superior de concentración por encima del cual no deriva beneficio adicional
con el aumento de la concentración. En algunos casos, el aumento de la
concentración por encima de un nivel en particular da como resultado efectos
no deseados o incluso peligrosos.

Algunos agentes bioactivos tienen una vida media biológica larga y/o
25 una ventana funcional amplia y por ende pueden ser administrados
ocasionalmente, manteniendo una concentración biológica funcional durante
un período de tiempo sustancial (por ej., 6 horas a varios días). En otros
casos, la tasa de evacuación es elevada y/o la ventana funcional es estrecha y
por ende para mantener una concentración biológica dentro de esta ventana
30 se requieren dosis regulares (o incluso continuas) de una pequeña cantidad.
Esto puede ser particularmente difícil cuando se desean o son necesarias

5 rutas no orales de administración (por ej., administración parenteral), ya que la auto-administración puede ser difícil y causar así inconveniencia y/o cumplimiento pobre. En esos casos, sería ventajoso que una única administración proporcionara agente activo en un nivel terapéutico durante todo el período durante el cual se necesita actividad.

10 Existe un enorme potencial en el uso de péptidos (incluyendo proteínas) para tratar diversas patologías, así como también en la profilaxis y en la mejora de la salud en general y el bienestar de las personas. Sin embargo, el rendimiento de los agentes peptídicos administrados es generalmente limitado debido a una pobre biodisponibilidad, la cual a su vez es causada por la rápida degradación de péptidos y proteínas en los fluidos biológicos. Esto aumenta la dosis que debe ser administrada y en muchos casos restringe las rutas eficaces de administración. Estos efectos son adicionalmente exagerados por la permeabilidad a menudo limitada de péptidos y proteínas a través de las

15 membranas biológicas.

Los péptidos y proteínas que son administrados al cuerpo del mamífero (por ej., por vía oral, intramuscular etc.) están sujetos a degradación por diversas enzimas proteolíticas y sistemas presentes a lo largo del cuerpo. Los sitios bien conocidos de actividad de peptidasa incluyen el estómago (por ej., pepsina), y el tracto intestinal (por ej. tripsina, quimiotripsina, y otros) pero otras peptidasas (por ej., aminopeptidasas, carboxipeptidasas, etc.) son encontradas a lo largo del cuerpo. Luego de la administración oral, la degradación gástrica e intestinal reduce la cantidad de péptido o proteína que potencialmente podría ser absorbida a través del revestimiento superficial de

20 los intestinos y de ese modo disminuye su biodisponibilidad. Similarmente, los péptidos y proteínas libres en el torrente sanguíneo del mamífero son también sujetos a degradación enzimática (por ej., por proteasas plasmáticas etc.).

25

Algunos pacientes que están bajo tratamiento típicamente requerirán el mantenimiento de una dosis terapéutica durante un período considerable y/o

30 tratamiento continuo durante muchos meses o años. Por lo tanto, un sistema de liberación lenta y prolongada (depot) que permita la carga y liberación

controlada de una dosis más grande durante un período más largo ofrecería una ventaja considerable con respecto a los sistemas de administración convencionales.

5 Los péptidos pueden ser administrados por sistemas tales como el sistema de administración Alkermes Medisorb® que consiste en microesferas de polímeros biodegradables. Dichas formulaciones de microesferas de polímero deben ser administradas generalmente por medio de una aguja que se puede medir su tamaño, típicamente de calibre 20 o más ancha. Esto es necesario como resultado de la naturaleza de los sistemas de dosificación
10 polimérica empleados, los cuales son típicamente suspensiones poliméricas.

Evidentemente, sería una ventaja proporcionar un sistema de baja viscosidad, tal como una solución homogénea, dispersión de partículas finas, o fase L₂, que podría ser administrado fácilmente a través de una aguja angosta, disminuyendo de ese modo la incomodidad del paciente durante el
15 procedimiento. Esta facilidad de administración es particularmente significativa cuando los pacientes se encuentren bajo un régimen de autoadministración y ya se encuentren autoadministrando varias veces al día. El proporcionar una formulación sostenida con una duración de unos pocos días, pero que es suficientemente compleja de administrar que requiere tratamiento por un
20 profesional del cuidado de la salud no sería una ventaja para todos los pacientes con autoadministración diaria o dos veces al día, y es probablemente más costoso. El proporcionar una formulación la cual proporcione una duración suficientemente larga para justificar una visita a un profesional de la salud para la administración y/o una preparación la cual
25 puede ser autoadministrada, y reducir el tiempo de preparación de los profesionales del cuidado de la salud o pacientes con anterioridad a la administración real son todos temas importantes.

Los polímeros de poli-lactato, poli-glicolato y poli-lactato-co-glicolato típicamente utilizados para degradar formulaciones de liberación lenta son
30 también la causa de cierta irritación en por lo menos algunos pacientes. En particular, estos polímeros típicamente contienen una cierta proporción de

22

impureza de ácido acético, la cual irritará el sitio de inyección luego de la administración. Cuando el polímero luego se descompone, el ácido láctico y el ácido glicólico son los productos de degradación de modo que se causa más irritación. Como resultado de los efectos combinados de la administración con
5 agujas anchas y contenido irritante, la incomodidad en el sitio de la administración y la formación de tejido cicatrizal conectivo son mayores a lo deseable.

Desde el punto de vista de la administración farmacológica, las composiciones de liberación lenta y prolongada (depot) poliméricas
10 generalmente tienen la desventaja de aceptar solamente cargas farmacológicas relativamente bajas y que tienen un perfil de liberación "de estallido/ retardo". La naturaleza de la matriz polimérica, especialmente cuando se aplica como una solución o prepolímero, causa un estallido inicial de liberación de fármaco cuando la composición es administrada en primer
15 lugar. Esto es seguido por un período de baja liberación, mientras que comienza la degradación de la matriz, seguido finalmente por un aumento en la velocidad de liberación hasta el perfil sostenido deseado. Este perfil de liberación de estallido/ retardo puede hacer que la concentración *in vivo* de agente activo estalle por encima de la ventana funcional inmediatamente después de la administración, y luego que caiga a través del fondo de la
20 ventana funcional durante el período de retardo antes de alcanzar una concentración funcional sostenida durante un período de tiempo. Evidentemente, desde el punto de vista funcional y toxicológico, este perfil de liberación de estallido/ retardo es indeseable y podría ser peligroso. También
25 podría limitar la concentración en equilibrio que puede ser proporcionada debido al peligro de efectos adversos en el punto "pico". La presencia de una fase de retardo puede adicionalmente requerir una dosificación complementaria con inyecciones repetidas durante el período de inicio del tratamiento de formulación de liberación lenta y prolongada a fin de mantener
30 una dosis terapéutica mientras que las concentraciones de activo proporcionadas desde la formulación de liberación lenta y prolongada son

sub-funcionales. Para ciertos polipéptidos en particular, sería ventajoso reducir al mínimo el efecto de "estallido" inmediato luego de la administración de una composición a fin de evitar efectos colaterales tales como hipoglucemia.

5 Una clase de hormonas peptídicas que se beneficia particularmente de una concentración in vivo estable, de "estallido muy bajo" son los análogos de Somatostatina. El ensayo in vivo sugiere que estos péptidos son particularmente beneficiosos cuando son mantenidos a una concentración plasmática estable. Esto no solo sugiere que una composición de liberación
10 lenta y prolongada ("depot") sería una ventaja para evitar picos en la concentración luego de la administración y/o dosificación diaria repetida, sino además que ese tipo de composición de liberación lenta debería tener un perfil de liberación lo más llano posible durante el período terapéutico.

 Las formulaciones de liberación controlada son típicamente generadas a
15 partir de polímeros biocompatibles en la forma de, por ejemplo, implantes o perlas inyectables. Las formulaciones de microesferas poliméricas deben por lo general ser administradas por medio de una aguja de tamaño considerable, típicamente de calibre 20 o más grande. Esto es necesario como resultado de la naturaleza de los sistemas de dosificación poliméricos empleados, los
20 cuales son típicamente suspensiones poliméricas. Sería una ventaja proporcionar un sistema de baja viscosidad, tal como una solución homogénea, dispersión de partículas finas, o fase L₂, el cual pudiera ser administrado fácilmente a través de una aguja angosta, disminuyendo de ese modo la incomodidad del paciente durante el procedimiento. En el caso de
25 pacientes diabéticos, ya sea para el uso durante el día o por la noche, esta facilidad de administración es particularmente significativa debido a que la mayoría de los pacientes estarán frecuentemente con autoadministración. El proporcionar una formulación sostenida la cual puede prevenir o reducir el riesgo de hipoglucemia (especialmente hipoglucemia nocturna), pero la cual es
30 suficientemente compleja de administrar que requiere tratamiento por un profesional del cuidado de la salud probablemente no de buenos resultados,

debido a que la interrupción del estilo de vida involucrada con dichas administraciones complejas, así como también los costos involucrados serían demasiado grandes. El proporcionar una formulación la cual puede ser autoadministrada, y la cual sea suficientemente directa e indolora de administrar de modo que el cumplimiento por parte del paciente no se vea adversamente afectado es imperioso para dichas situaciones.

La manufactura de microperlas y suspensiones de PLGA es adicionalmente una dificultad considerable con ciertos sistemas de liberación lenta y prolongada existentes. En particular, puesto que las perlas son particuladas, y los polímeros obturan las membranas, no pueden ser generalmente filtradas estériles y adicionalmente, puesto que el copolímero de PLGA se derrite a alrededor de 40°C, no pueden ser tratadas con calor para esterilidad. Como resultado, todo el proceso de fabricación complejo debe ser conducido bajo condiciones de elevada esterilidad.

Otros temas con las microesferas poliméricas biodegradables incluyen la reconstitución compleja con anterioridad a la inyección y estabilidad en almacenamiento limitada, debido tanto a la agregación como a la degradación del sistema de administración y/o activo.

Una composición de liberación lenta, a base de lípidos es descrita en WO2006/131730 para GLP-1 y sus análogos. Esta es una formulación altamente eficaz, pero la concentración de agente activo que puede ser incluida en la formulación es limitada por su solubilidad. Evidentemente, una concentración más alta de agente activo brinda la posibilidad de productos de liberación lenta y prolongada de mayor duración, productos que mantienen una concentración sistémica más elevada, y productos que tienen un volumen de inyección más pequeño, todos estos factores son de ventaja considerable bajo circunstancias apropiadas. Por lo tanto, sería de valor considerable establecer un modo mediante el cual se podrían incluir concentraciones más elevadas de agentes activos en una formulación de liberación lenta y prolongada a base de lípidos.

Los presentes inventores han establecido ahora que proporcionando una preformulación que comprende por lo menos un diacilglicerol neutro y/o un tocoferol, por lo menos una fosfatidil colina, por lo menos un solvente mono-
alcohólico orgánico biocompatible, por lo menos un solvente polar, por lo
5 menos un agente activo peptídico y opcionalmente por lo menos un antioxidante en una fase de baja viscosidad, tal como solución molecular o fase L₂ (micelar invertida), una preformulación puede ser generada superando muchas de las desventajas de las formulaciones de liberación lenta y prolongada conocidas, y que puede aplicarse para proporcionar una liberación
10 controlada de agente activo peptídico. Mediante el uso de componentes específicos en relaciones cuidadosamente seleccionadas, y en particular con una mezcla de un alcohol y un solvente polar, se puede generar una formulación de liberación lenta y prolongada que tiene una combinación de propiedades que exceden el rendimiento de incluso las composiciones
15 conocidas de liberación controlada de lípidos.

En particular, la preformulación muestra un perfil de liberación altamente ventajoso, es fácil de fabricar, puede ser filtrada estéril, tiene baja viscosidad (permitiendo una administración fácil y menos dolorosa típicamente a través de una aguja angosta), permite un alto nivel de agente bioactivo a ser incorporado
20 (permitiendo potencialmente de ese modo la utilización de una cantidad más pequeña de composición y/o agente activo), requiere inyección superficial y/o forma una composición de liberación lenta y prolongada no lamelar deseada *in vivo* que tiene un perfil de liberación de "no estallido". Las composiciones son también formadas a partir de materiales que son no tóxicos, biotolerables y
25 biodegradables, que pueden administrarse por i.m., o s.c. y son adecuadas para la autoadministración. La preformulación puede tener adicionalmente un nivel muy bajo de irritación al ser inyectada y en casos preferidos no causa irritación alguna en el sitio de inyección (incluyendo irritación transitoria).

Ciertas formulaciones de la presente invención generan una fase
30 cristalina líquida no lamelar luego de la administración. El uso de estructuras de fase no lamelar (tales como fases cristalinas líquidas) en la administración

de agentes bioactivos es ahora relativamente bien establecido. Un sistema de liberación lenta lipídico muy eficaz es descrito en WO2005/117830, y en ese documento se describe un sistema de liberación lenta lipídico altamente preferido. Sin embargo, aun se puede lograr formulaciones de liberación lenta y prolongada que tengan rendimiento mejorado en varios aspectos.

Las ventajas de las composiciones de la presente invención con respecto a las formulaciones poliméricas, tales como las esferas de PLGA, incluyen la facilidad de fabricación (incluyendo esterilización), propiedades de manipuleo y uso combinadas con liberación inicial baja ("perfil de no estallido") de agente activo. Esto puede ser definido de modo que el área bajo la curva de concentración plasmática contra tiempo durante las primeras 24 horas de un período de dosificación de un mes sea inferior a 20% del área bajo la curva para la curva entera (medida o extrapolada desde tiempo 0 hasta infinidad o desde tiempo 0 hasta el último punto en el tiempo de muestreo), más preferentemente inferior a 15% y con máxima preferencia inferior a 10%. Esto es aplicable particularmente al acil sacárido y aspectos lipídicos de la invención y es descrito en forma más detallada en WO 2005/117830. Por añadidura, puede ser definido de modo que la máxima concentración en plasma de agente activo *in vivo* luego de la inyección de la preformulación (Cmax) no sea más de 10 veces, preferentemente no más de 8 veces y con máxima preferencia no más de 5 veces la concentración plasmática promedio durante el período terapéutico (Cave).

SÍNTESIS DE LA INVENCION

La presente invención provee una formulación farmacéutica que comprende una combinación apropiada de excipientes lipídicos, solvente alcohólico orgánico, solvente polar, agente activo peptídico y ciertos componentes opcionales, que pueden ser usados como una formulación de liberación lenta y prolongada ("depot") precursora (denominada en la presente invención por razones de brevedad preformulación) para resolver una o más de las necesidades descritas con anterioridad.

En un primer aspecto, la invención, por consiguiente, provee una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

- a. 20-80 % en peso de por lo menos un diacilglicerol y/o un tocoferol;
- b. 20-80 % en peso de por lo menos una fosfatidilcolina (PC);
- c. 5-20 % en peso de por lo menos un solvente mono-alcohólico orgánico, biocompatible;
- d. hasta 20% en peso de solvente polar
- e. por lo menos un agente activo peptídico;
- f. opcionalmente por lo menos un antioxidante;

donde la relación de componentes a:b está dentro del rango 40:60 a 54:46;

donde la preformulación forma, o es capaz de formar, por lo menos una estructura de fase cristalina líquida luego del contacto con fluido acuoso en exceso.

Ese tipo de composiciones preferentemente comprenderá GDO, etanol, agua/propilenglicol y/o EDTA como componentes a), c), d) y f) respectivamente. El componente e) es preferentemente por lo menos un análogo de somatostatina, según lo descrito en esta invención.

En una segunda realización, la invención proporciona, correspondientemente, un proceso para la formación de una preformulación adecuada para la administración de un agente bioactivo peptídico a un sujeto (preferentemente mamífero), comprendiendo dicho proceso formar una mezcla de baja viscosidad de:

- a) 20-80 % en peso de por lo menos un diacilglicerol y/o un tocoferol;
- b) 20-80 % en peso de por lo menos una fosfatidilcolina (PC);

c) 5-20 % en peso de por lo menos un solvente mono-alcohólico orgánico, biocompatible;

d) hasta 20% en peso de solvente polar

e) por lo menos un agente activo peptídico;

5 f) opcionalmente por lo menos un antioxidante;

donde la relación de componentes a:b está dentro del rango 40:60 a 54:46;

10 y disolver o dispersar por lo menos un agente activo peptídico (preferentemente un análogo de somatostatina) en la mezcla de baja viscosidad, o en por lo menos uno de los componentes a), b), c), d) y opcionalmente f) con anterioridad a la formación de la mezcla de baja viscosidad. Ese tipo de preformulación típicamente será aquella descrita en esta invención.

15 Las preformulaciones son altamente útiles para la liberación controlada y sostenida de activo peptídico, especialmente aquellos que requieren o se benefician de un perfil de liberación muy raso y/o mínimo "estallido" luego de la administración. En una realización correspondiente, la invención por lo tanto provee el uso de una mezcla de baja viscosidad de:

20 a) 20-80 % en peso de por lo menos un diacilglicerol y/o un tocoferol;

b) 20-80 % en peso de por lo menos una fosfatidilcolina (PC);

c) 5-20 % en peso de por lo menos un solvente mono-alcohólico orgánico, biocompatible;

d) hasta 20 % en peso de solvente polar

25 e) por lo menos un agente activo peptídico;

f) opcionalmente por lo menos un antioxidante;

donde la relación de componentes a:b está dentro del rango de 40:60 a 54:46;

30 en la manufactura de una preformulación para utilizar en la administración sostenida de dicho agente activo peptídico. Ese tipo de mezcla de baja viscosidad preferentemente será aquella descrita en esta invención.

Los agentes activos peptídicos en las formulaciones de la presente invención son preferentemente farmacéuticamente activos. Es decir, que proporcionan un efecto terapéutico, paliativo y/o profiláctico cuando se administra a un sujeto adecuado (siendo típicamente un sujeto que necesita de ese tipo de efecto). Por lo tanto, en una realización adicional, la invención provee un método para el tratamiento de un sujeto mamífero humano o no humano que comprende la administración a dicho sujeto de una preformulación según lo descrito en esta invención.

Dicho método puede ser para el tratamiento de un sujeto mamífero humano o no humano que lo necesita para combatir, (por ej., curar, mejorar, prevenir o aliviar los síntomas de) por lo menos una afección seleccionada entre acromegalia, cánceres, carcinomas, melanomas, tumores que expresan por lo menos un receptor de somatostatina, tumores sst(2)-positivos, tumores sst(5)-positivos, cánceres de próstata, tumores neuroendocrinos gastroentero-pancreáticos (GEP NE), tumores carcinoides, insulinomas, gastrinomas, tumores de péptidos intestinales vasoactivos (VIP, por sus siglas en inglés) y glucagonomas, hormona de crecimiento (GH, por sus siglas en inglés) elevada, factor I de crecimiento tipo insulina (IGF-I, por sus siglas en inglés) elevado, sangrado de las várices (especialmente esofágico), problemas gastrointestinales inducidos por quimioterapia (tal como diarrea), linforrea, retinopatía diabética, enfermedad ocular tiroidea, obesidad, pancreatitis, y afecciones relacionadas. Dichos métodos son particularmente aplicables cuando el componente e) es por lo menos un análogo de la somatostatina, según lo descrito en esta invención. Las preformulaciones de acuerdo con lo descrito en esta invención para utilizar en dichos métodos forman un aspecto adicional de la invención.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de una mezcla de baja viscosidad de:

- a) 20-80 % en peso de por lo menos un diacilglicerol y/o un tocoferol;
- b) 20-80 % en peso de por lo menos una fosfatidilcolina (PC);

- c) 5-20 % en peso de por lo menos un solvente mono-alcohólico orgánico, biocompatible;
- d) hasta 20 % en peso de solvente polar
- e) por lo menos un agente activo peptídico;
- 5 f) opcionalmente por lo menos un antioxidante;

donde la relación de los componentes a:b está dentro del rango de 40:60 a 54:46;

10 en la manufactura de un medicamento de preformulación de baja viscosidad para utilizar en la formación in vivo de una formulación de liberación lenta (depot) para el tratamiento de por lo menos una afección seleccionada entre acromegalia, cánceres, carcinomas, melanomas, tumores que expresan por lo menos un receptor de somatostatina, tumores sst(2)-positivos, tumores sst(5)-positivos, cánceres de próstata, tumores neuroendocrinos gastro-
15 entero-pancreáticos (GEP NE), tumores carcinoides, insulinomas, gastrinomas, tumores de péptidos intestinales vasoactivos (VIP, por sus siglas en inglés) y glucagonomas, hormona de crecimiento (GH, por sus siglas en inglés) elevada, factor I de crecimiento tipo insulina (IGF-I, por sus siglas en inglés) elevado, sangrado de las várices (especialmente esofágico), problemas
20 gastrointestinales inducidos por quimioterapia (tal como diarrea), linforrea, retinopatía diabética, enfermedad ocular tiroidea, obesidad, pancreatitis, y afecciones relacionadas. Tales usos son particularmente aplicables cuando el componente e) es por lo menos un análogo de somatostatina, de acuerdo con lo descrito en esta invención.

25 Ciertos agentes activos peptídicos tienen beneficios los cuales son cosméticos por naturaleza más que (o además de) terapéuticos. Dichos efectos incluyen pérdida de peso y/o supresión del hambre así como también control sobre la pigmentación de la piel o del cabello, crecimiento del cabello etc. La presente invención, por consiguiente, provee adicionalmente un
30 método de tratamiento cosmético de un sujeto mamífero humano o no humano que comprende administrar a dicho sujeto una preformulación de acuerdo con

lo descrito en esta invención. Ese tipo de método cosmético generalmente no será un método de terapia (es decir, no tendrá un beneficio terapéutico o médico).

Una de las ventajas de las formulaciones de la presente invención con respecto a muchas otras composiciones de liberación controlada es que son estables al almacenamiento en su forma final y por ende se requiere poca o ninguna preparación en el momento de la administración. Esto permite que las preformulaciones sean fáciles de administrar y también que sean suministradas en forma conveniente, lista de administrar. En un aspecto adicional, la invención, por lo tanto, provee un dispositivo de administración precargado que contiene una preformulación de acuerdo con lo descrito en esta invención. Ese tipo de dispositivo generalmente proporcionará ya sea una administración única o administraciones múltiples de una composición la cual administrará, por ejemplo, una dosificación de agente activo en el rango de 1 μg a 5 mg/día.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un kit que comprende dicho dispositivo de administración de acuerdo con la invención.

El kit puede contener, opcionalmente, instrucciones para la administración subcutánea o intramuscular de dicha composición. Todas las composiciones descritas en esta invención son adecuadas para utilizar en ese tipo de kit y por ende pueden estar contenidas en el mismo.

Los kits de la invención pueden incluir, opcionalmente, componentes adicionales para la administración tales como agujas, hisopos y similares y contendrán, opcionalmente, instrucciones para la administración.

BREVE SÍNTESIS DE LAS FIGURAS ADJUNTAS

Figura 1a. Perfil de IVR de las formulaciones 911 a 918

Figura 1b. Perfil de IVR de las formulaciones 1006, 1007, y 1010.

Figura 2: Contenido Peptídico y Pureza (expresada como % de los valores correspondientes obtenidos para las muestras de referencia almacenadas a $<-15^{\circ}\text{C}$) luego del almacenamiento de las formulaciones G y H durante 7 días a 70°C .

5 Figura 3. PK-11-413, normalizado según la dosis

Figura 4: PK-11-425, concentración plasmática de leuprólido versus tiempo durante 21 días para las formulaciones 49 y 50.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

10 Las formulaciones de la presente invención generan una fase cristalina líquida no lamelar luego de la administración. El uso de estructuras de fase no lamelar (tales como fases cristalinas líquidas) en la administración de agentes bioactivos está ahora relativamente bien establecido. Un sistema de liberación lenta y prolongada de lípidos muy eficaz se encuentra descrito en el

15 documento WO2005/117830, y en ese documento se describe una matriz lipídica adecuada para utilizar en la presente invención, cuya descripción completa se encuentra incorporada a la presente a modo de referencia. Para una descripción de las estructuras de fases más favorables de dichas formulaciones, véase la descripción del documento WO2005/117830 y

20 particularmente la página 29 del mismo.

Todos los % son especificados en peso en toda esta invención, a menos que se indique lo contrario. Por añadidura, el % en peso indicado es el % de la preformulación total incluyendo todos los componentes indicados en esta invención. Las preformulaciones pueden consistir, opcionalmente, en

25 esencialmente únicamente los componentes indicados en esta invención (incluyendo, donde resulte apropiado, los componentes opcionales adicionales indicados en esta invención más adelante y en las reivindicaciones adjuntas) y en un aspecto consisten enteramente en dichos componentes.

Los sistemas a base de lípidos descritos en esta invención comprenden

30 componentes lipídicos a) y b), más un solvente monoalcohólico orgánico (c), solvente polar (d), agente activo peptídico (e) y antioxidante opcional (f).

Preferentemente, la preformulación de acuerdo con la invención tiene una estructura de fase L₂. Con preferencia, la preformulación forma una fase no lamelar (por ej., cristalina líquida) luego de la administración.

Los presentes inventores han establecido ahora, de manera sorprendente, que mediante la elección apropiada de tipos, cantidades absolutas y relaciones de componentes lipídicos junto con un agente activo peptídico y por lo menos dos solventes incluyendo un alcohol y por lo menos un solvente polar, las propiedades de liberación de las composiciones de liberación lenta y prolongada ("depot") formadas a partir de las preformulaciones de la invención pueden tornarse altamente ventajosas. En particular, mediante el uso de una mezcla de un alcohol y un solvente polar (especialmente en las relaciones cercanas a 1:1 descritas en esta invención), se pueden mantener las ventajas del solvente de alcohol sobre el perfil de liberación mientras que otras propiedades tales como la comodidad de administración y/o la viscosidad de la formulación pueden mejorarse. Alternativamente o además de lo mencionado, el perfil de liberación del agente activo puede nivelarse notablemente, siendo la concentración plasmática máxima *in vivo* solamente un pequeño múltiplo de la concentración promedio o incluso mínima durante el período de dosificación. Dichas ventajas son aplicables incluso en comparación con otras composiciones de liberación lenta lipídicas, las cuales en sí mismas ofrecen estándares previamente no obtenibles en la liberación controlada.

Es importante, particularmente con ciertos agentes activos peptídicos, tales como los análogos de somatostatina, controlar la concentración pico (C_{max}) del fármaco en el plasma a un nivel igual a, o inferior a, aquel tolerable por el sujeto, por ejemplo, evitar efectos secundarios tales como enrojecimiento o náuseas severas, proporcionando o logrando al mismo tiempo un nivel terapéuticamente eficaz durante el período deseado de liberación. En general, la concentración promedio durante el período de liberación antes de la administración de la siguiente dosis, C_{ave}, cae dentro del rango terapéutico. El control sobre las concentraciones máximas (C_{max}) y

mínimas (Cmin) es también importante a fin de lograr el tratamiento deseado con el transcurso del tiempo. En una realización, el estallido inicial no es la Cmax del perfil de liberación.

Ya sea que el estallido inicial sea también o no la Cmax, preferentemente la relación C_{max}/C_{ave} es inferior a 50, preferentemente inferior o igual a 15, más preferentemente inferior o igual a 10, incluso más preferentemente inferior o igual a 5. Por añadidura, se prefiere que la relación C_{ave}/C_{min} no sea más de 50, preferentemente inferior o igual a 15, más preferentemente inferior o igual a 10, incluso más preferentemente inferior o igual a 5. Cmax es definida como es conocido en la técnica, como la concentración en plasma pico o máxima observada durante el período de liberación antes de la administración de la siguiente dosis y Cave se define como la concentración en plasma promedio durante ese período de liberación. Cmin es por consiguiente la concentración mínima durante ese período. Cave puede ser calculada calculando el fármaco presente en el plasma como área bajo la curva (AUC) durante el período de tiempo seleccionado, en general el período entero de liberación antes de la administración de la siguiente dosis, y dividiendo por ese período de tiempo.

20 **Componente a) – Diacilglicerol**

Los rangos preferidos para el componente a) son 20–80% en peso, preferentemente 30–70% en peso, más preferentemente 33–60% (por ej., 43–60%), particularmente de 38 a 43%. Los rangos preferidos del componente b) son 20–80% en peso, preferentemente 30–70% en peso, más preferentemente 33–55% (por ej., 35–55%), particularmente de 38 a 43%.

Las relaciones de a:b son típicamente 40:60 a 70:30, preferentemente 45:55 a 55:45 y más preferentemente 40:60 a 54:46. Las relaciones de alrededor de 50:50 (por ej., ± 2) son altamente eficaces.

30 El componente "a" según lo indicado en esta invención es preferentemente por lo menos un diacilglicerol (DAG) y por ende tiene dos

grupos "cola" no polares. Los dos grupos no polares pueden tener una cantidad igual o diferente de átomos de carbono y cada uno puede estar independientemente saturado o insaturado. Los ejemplos de grupos no polares incluyen grupos alquilo y alquenoilo C_6-C_{32} , los cuales están típicamente presentes como los ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga. Estos son a menudo descritos por referencia a la cantidad de átomos de carbono y la cantidad de insaturaciones en la cadena de carbono. Por lo tanto, CX:Z indica una cadena de hidrocarburos que tiene X átomos de carbono y Z insaturaciones. Los ejemplos incluyen particularmente grupos lauroílo (C12:0), miristoílo (C14:0), palmitoílo (C16:0), fitanoílo (C16:0), palmitoleoílo (C16:1), estearoílo (C18:0), oleoílo (C18:1), elaidoílo (C18:1), linoleoílo (C18:2), linolenoílo (C18:3), araquidonoílo (C20:4), behenoílo (C22:0) y lignoceroílo (C24:9). Por lo tanto, las cadenas no polares típicas están basadas en los ácidos grasos de lípidos de ésteres naturales, incluyendo ácidos caproico, caprílico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, fitánico, palmitólico, esteárico, oleico, elaidico, linoleico, linolénico, araquidónico, behénico o lignocérico, o los alcoholes correspondientes. Las cadenas no polares preferidas son ácidos palmítico, esteárico, oleico y linoleico, particularmente el ácido oleico.

Se pueden emplear mezclas de cualquier cantidad de lípidos de diacilo como el componente a). Preferentemente, este componente incluirá por lo menos una porción de lípidos C18 (por ej., DAG que tiene uno o más grupos no polares C18:0, C18:1, C18:2 o C18:3), tales como dioleato de glicerol (GDO) y/o dilinoleato de glicerol (GDL). Un ejemplo altamente preferido es DAG que comprende por lo menos 50%, preferentemente por lo menos 80% e incluso que comprende sustancialmente 100% de GDO.

Puesto que GDO y otros diacilglicerolos son productos derivados de fuentes naturales, existe en general una cierta proporción de lípido "contaminante" que tiene otras longitudes de cadena etc. En un aspecto, GDO como se utiliza en esta invención es así empleado para indicar cualquier grado comercial de GDO con impurezas concomitantes (es decir, GDO de pureza comercial). Estas impurezas pueden ser separadas y retiradas por purificación

pero siempre que el grado sea consistente esto es raramente necesario. Sin embargo, en caso necesario, "GDO" puede ser esencialmente GDO químicamente puro, tal como por lo menos 80% puro, preferentemente por lo menos 85% puro y más preferentemente por lo menos 90% GDO puro.

5

Componente b) – Fosfatidilcolina

El componente "b" en las matrices lipídicas preferidas de la presente invención es por lo menos una fosfatidilcolina (PC). Como con el componente a), este componente comprende un grupo cabeza polar y por lo menos un grupo cola no polar. La diferencia entre los componentes a) y b) yace principalmente en el grupo polar. Por lo tanto, las porciones no polares pueden ser adecuadamente derivadas de los ácidos grasos o alcoholes correspondientes considerados anteriormente para el componente a. Como con el componente a), la PC contendrá dos grupos no polares. Nuevamente, los grupos C18 son preferidos y pueden ser combinados con cualquier otro grupo no polar adecuado, particularmente grupos C16.

La porción fosfatidilcolina, aun más adecuadamente que cualquier porción diacilglicerol, puede ser derivada de una fuente natural. Las fuentes adecuadas de fosfolípidos incluyen huevo, corazón (por ej., bovino), cerebro, hígado (por ej., bovino) y fuentes vegetales incluyendo la semilla de soja. Dichas fuentes pueden proporcionar uno o más constituyentes de componente b, que puede comprender cualquier mezcla de fosfolípidos. Puede utilizarse cualquier PC única o mezcla de PCs de estas fuentes o de otras fuentes, pero las mezclas que comprenden PC de soja o PC de huevo son altamente adecuadas. El componente de PC contiene, preferentemente, por lo menos 50% de PC de soja o PC de huevo, más preferentemente por lo menos 75% de PC de soja o PC de huevo y con máxima preferencia PC de soja o PC de huevo esencialmente pura.

En una realización aplicable a todos los aspectos de la invención, el componente b) comprende PC. Preferentemente la PC es derivada de la soja. Preferentemente la PC comprende ácidos grasos 18:2 como el componente

ácido graso primario con 16:0 y/o 18:1 como los componentes ácido graso secundarios. Estos están presentes, preferentemente, en la PC en una relación de entre 1,5:1 y 6:1. PC que tiene aproximadamente 60-65% 18:2, 10 a 20% 16:0, 5-15% 18:1, se prefiere que el resto sean predominantemente
5 otros ácidos grasos de carbono 16 y carbono 18 y es típico de la PC de la soja.

En una realización alternativa aunque igualmente preferida, el componente PC puede comprender PC de dioleoílo sintética. Se cree que este proporciona una mayor estabilidad y por eso será particularmente preferido para las composiciones que necesitan ser estables a almacenamiento a largo
10 plazo, y/o que tienen un período de liberación largo *in vivo*. En esta realización, el componente PC contiene, preferentemente, por lo menos 50% de PC de dioleoílo sintética, más preferentemente por lo menos 75% de PC de dioleoílo sintética y más preferentemente PC de dioleoílo sintética esencialmente pura. Cualquier PC remanente es preferentemente PC de soja o de huevo según lo
15 mencionado anteriormente.

Puesto que las preformulaciones de la invención deben ser administradas a un sujeto para la liberación controlada de un agente activo peptídico, es importante que los componentes sean biocompatibles. Con respecto a este punto, las matrices lipídicas preferidas para utilizar en las
20 preformulaciones de la presente invención son altamente ventajosas puesto que tanto PC como DAGs son bien tolerados y se descomponen *in vivo* en componentes que están naturalmente presentes en el cuerpo del mamífero.

Las PCs sintéticas o altamente purificadas, tales como fosfatidilcolina de dioleoílo (DOPC) son sumamente apropiadas como todo o parte del
25 componente b). La PC de dioleoílo sintética es más preferentemente 1,2-dioleoílo-sn-glicero-3-fosfocolina, y otros componentes de PC sintéticas incluyen DDPG (1,2-Didecanoil-sn-glicero-3-fosfocolina); DEPC(1,2-Dierucoil-sn-glicero-3-fosfocolina); DLOPC(1,2-Dilinoleoil-sn-glicero-3-fosfocolina); DLPC(1,2-Dilauroil-sn-glicero-3-fosfocolina); DMPC(1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolina);
30 DOPC(1,2-Dioleoílo-sn-glicero-3-fosfocolina); DPPC(1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina); DSPC(1,2-

Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina); MPPC(1-Miristoil-2-palmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina); MSPC(1-Miristoil-2-estearoil-sn-glicero-3-fosfocolina); PMPC(1-Palmitoil-2-miristoil-sn-glicero-3-fosfocolina); POPC(1-Palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina); PSPC(1-Palmitoil-2-estearoil-sn-glicero-3-fosfocolina); SMPC(1-estearoil-2-miristoil-sn-glicero-3-fosfocolina); SOPC(1-estearoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina); y SPPC(1-estearoil-2-palmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina), o cualquiera de sus combinaciones.

En algunas circunstancias, tales como la ausencia de agentes conservantes tales como EDTA, el uso de PCs sintéticas o altamente purificadas (por ej., DOPC) puede proporcionar mayor estabilidad para el agente activo en las formulaciones. Por lo tanto en una realización, el componente b) puede comprender (por ej., puede comprender por lo menos 75%) PCs (por ej., DOPC) sintéticas o altamente purificadas (por ej. pureza >90%). Esto puede ser particularmente en ausencia de agentes quelantes tales como EDTA. En una realización alternativa, el componente b) puede comprender (por ej. comprender por lo menos 75%) PCs derivadas naturalmente, tal como PC de soja o PC de huevo. Esto será particularmente donde se incluya por lo menos un componentes estabilizante (tal como un antioxidante, quelante etc.) en la formulación precursora.

Una combinación particularmente favorable de componentes a) y b) son GDO con PC, especialmente GDO con PC de soja y/o DOPC. Las cantidades apropiadas de cada componente adecuadas para la combinación son aquellas cantidades indicadas en esta invención para los componentes individuales en cualquier combinación. Esto es aplicable también a cualquiera de las combinaciones de componentes indicados en esta invención, donde el contexto lo permita.

La relación de componentes a:b está dentro del rango de 40:60 a 54:46. Preferentemente la relación a:b está dentro del rango de 45:55 a 54:46, más preferentemente de 47:53 a 53:47. Más preferentemente la relación a:b es aproximadamente 50:50.

Componente c) – solvente monoalcohólico orgánico

El componente c) de las preformulaciones de la invención es un solvente monoalcohólico orgánico. Puesto que la preformulación debe generar una composición de liberación lenta y prolongada ("depot") luego de la administración (por ej., *in vivo*), típicamente luego del contacto con fluido acuoso en exceso, es deseable que este solvente sea tolerable para el sujeto y que sea capaz de mezclarse con el fluido acuoso, y/o difundirse o disolverse fuera de la preformulación en el fluido acuoso. Por lo tanto se prefieren los solventes que tienen por lo menos solubilidad en agua moderada.

Más preferentemente, el componente c) comprende o consiste en etanol, propanol, isopropanol, o las mezclas de los mismos. Con máxima preferencia, el componente c) comprende o consiste en etanol.

En una realización preferida, el solvente es tal que una adición relativamente pequeña a una mezcla que comprende a) y b) (es decir preferentemente por debajo 15%) proporciona grandes reducciones en la viscosidad, de uno orden de magnitud o más. De acuerdo con lo descrito en esta invención, la adición de solvente de monoalcohol orgánico al 10% puede brindar una reducción de dos o más órdenes de magnitud en la viscosidad en relación con la composición libre de solvente, o con respecto a una composición de liberación lenta y prolongada que contiene solamente un solvente polar tal como agua, o glicerol.

La cantidad de componente c) en la preformulación tendrá un efecto considerable sobre diversas características. En particular, la viscosidad y la velocidad (y duración) de liberación será alterada significativamente con el nivel del solvente. La cantidad de solvente será, por ende, por lo menos suficiente para proporcionar una mezcla de baja viscosidad pero se determinará adicionalmente de modo de proporcionar la velocidad de liberación deseada. Esto puede ser determinado mediante métodos de rutina en vista de los Ejemplos que aparecen a continuación. Típicamente, un nivel de 0,1 a 35%, particularmente de 5 a 25% de solvente proporcionará propiedades de viscosidad y liberación adecuadas. Esto será preferentemente

de 5 a 16% (por ej., de 6 a 14%) y una cantidad de alrededor de 8% (por ej., $8 \pm 2\%$) es sumamente eficaz.

Según lo indicado con anterioridad, la cantidad de componente c) en las preformulaciones de la invención será por lo menos suficiente para proporcionar una mezcla de baja viscosidad (por ej., una solución molecular, véase más arriba) de los componentes a), b), c) y d) y opcionalmente f) y se determinará fácilmente para cualquier combinación en particular de componentes mediante métodos convencionales.

El comportamiento de fases puede ser analizado mediante técnicas tales como observación visual en combinación con microscopía de luz polarizada, técnicas de dispersión y difracción de rayos X, resonancia magnética nuclear, y microscopía electrónica de crio-transmisión (crio-TEM) para buscar soluciones, fases L_2 o L_3 , o fases cristalinas líquidas o como en el caso de crioTEM, fragmentos dispersos de dichas fases. La viscosidad puede medirse directamente por medios convencionales. Según lo descrito con anterioridad, una viscosidad práctica apropiada es aquella que puede ser administrada eficazmente por medio de una jeringa y particularmente filtrada estéril. Esto será evaluado fácilmente según lo indicado en esta invención.

Los solventes monoalcohólicos orgánicos típicos adecuados para utilizar en la invención incluyen por lo menos un solvente seleccionado entre etanol, propanol, isopropanol, y alcohol bencílico, particularmente etanol.

Una combinación sumamente preferida para los componentes a), b) y c) es PC de soja, GDO y etanol. Según lo indicado con anterioridad, las cantidades apropiadas de cada componente adecuadas para la combinación son aquellas cantidades indicadas en esta invención para los componentes individuales, en cualquier combinación.

Es preferible que poca cantidad o ninguna del componente c) contengan hidrocarburos sustituidos con halógeno puesto que los mismos tienden a tener biocompatibilidad más baja.

El componente c) según el presente contexto puede ser un solvente único o una mezcla de solventes adecuados pero generalmente será de baja

viscosidad. Esto es importante puesto que uno de los aspectos claves de la presente invención es que la misma proporciona preformulaciones que son de baja viscosidad y un rol primario de un solvente adecuado consiste en reducir esta viscosidad. Esta reducción será una combinación del efecto de la viscosidad más baja del solvente y el efecto de las interacciones moleculares entre solvente y composición lipídica. Una observación de los presentes inventores es que los solventes que contienen oxígeno de baja viscosidad descritos en esta invención tienen interacciones moleculares altamente ventajosas e inesperadas con las partes lipídicas de la composición, proporcionando de ese modo una reducción no lineal en la viscosidad con la adición de un pequeño volumen de solvente.

La viscosidad del componente solvente de "baja viscosidad" c) (solvente único o mezcla) será típicamente no más de 18 mPas a 20°C. Esto es preferentemente no más de 15 mPas, más preferentemente no más de 10 mPas y con máxima preferencia no más de 7 mPas a 20°C.

Componente d) – Solvente polar

Algunos de los beneficios particulares de las composiciones de la presente invención provienen del hallazgo inesperado de que el uso de un solvente de alcohol en combinación con un solvente polar tal como un diol o agua permite una mejora significativa en el rendimiento de ciertas composiciones de liberación controlada a base de lípidos. En particular, se ha observado que la adición de un diol, tal como propilenglicol o agua reduce la viscosidad de una formulación de lípido/ alcohol/ agente activo sin afectar adversamente el perfil de liberación del agente activo y/o permite que la proporción de alcohol sea incrementada sin afectar adversamente el perfil de liberación y/o permite una mejora en el perfil de liberación. Por "afectar adversamente el perfil de liberación" se pretende indicar que la relación de C_{max}/C_{ave} es aumentada y/o la relación de C_{max}/C_{min} es aumentada (por ejemplo aumentada por un factor de por lo menos 1,2). Similarmente una

mejora en el perfil de liberación indica que la relación de C_{max}/C_{ave} y/o C_{max}/C_{min} es reducida (por ej., reducida por un factor de por lo menos 1,2.)

Si bien se ha sugerido previamente que las composiciones de liberación controlada de lípidos deberían ser formuladas sustancialmente en ausencia de agua, a fin de evitar la conversión a fases cristalinas líquidas de elevada viscosidad, se ha establecido ahora adicionalmente que una cantidad pequeña y cuidadosamente controlada de un solvente polar tal como agua puede proporcionar beneficios considerables. En particular, la inclusión de este solvente polar (preferentemente que comprende agua) permite mejoras adicionales en el control de la liberación inicial de agente activo, permite una carga estable superior de algunos agentes activos peptídicos, proporciona una formación de una formulación de liberación lenta más rápida y/o proporciona incomodidad reducida adicional luego de la inyección. Cualquiera de estos factores proporciona potencialmente una mejora significativa en el contexto de la administración de fármacos terapéutica, la salud del paciente y/o el cumplimiento por parte del paciente.

Las preformulaciones de la presente invención deben, por ende, también contener un solvente polar, el componente d). Una cantidad adecuada típicamente será superior al 1% en peso de la preformulación, por ejemplo 1–30 % en peso, particularmente 1,2–20% en peso, especialmente 2–18% en peso. Más preferentemente el componente d) está presente en el rango de 5–15% en peso, especialmente 6–12% en peso. El componente d) es preferentemente agua, propilenglicol o las mezclas de los mismos. En un aspecto preferido, las preformulaciones de la invención contienen etanol como componente c) con agua y/o propilenglicol como componente d).

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

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

Preferentemente, el nivel total de los componentes c) y d) no es más del 35% en peso, preferentemente no más del 30% en peso, preferentemente 10–
5 30% en peso, con máxima preferencia 12–25%.

La relación de componentes c) y d) también tendrá ventajas potenciales en las composiciones de la invención. En particular, mediante la inclusión de algún solvente polar el cual es miscible con el componente de mono–alcohol (especialmente agua), la ligera sensación que puede ser causada en el sitio de
10 inyección del contenido de alcohol puede ser sustancialmente eliminada. Por lo tanto, en una realización, la relación de los componentes c):d) puede estar dentro del rango de 30:70 a 70:30, más preferentemente 40:60 a 60:40. En una realización, la cantidad de componente de alcohol c) en peso no es superior a la cantidad de solvente polar d). Las relaciones de c):d) que oscilan
15 entre 30:70 y 50:50 son por ende apropiadas en ese tipo de realización. Cantidades aproximadamente iguales de componentes c) y d) son sumamente apropiadas.

Una combinación sumamente preferida para el aspecto de matriz lipídica es PC de soja, GDO, etanol, y agua/propilenglicol o las mezclas de los
20 mismos. Según lo indicado con anterioridad, las cantidades apropiadas de cada componente adecuadas para la combinación son aquellas cantidades indicadas en esta invención para los componentes individuales, en cualquier combinación.

25 **Componente e) – Agente Activo Peptídico**

Las preformulaciones de la presente invención contienen uno o más agentes activos peptídicos. Los agentes activos peptídicos adecuados son descritos y revelados en forma detallada en US WO 2006/075124 y las descripciones de ese documento son incorporadas a la presente a modo de
30 referencia. Los péptidos adecuados para utilizar en los péptidos necesarios pueden ser de presentación natural o derivados de péptidos naturales, o

pueden ser químicamente modificados o moléculas peptídicas enteramente sintéticas. Cualquier aminoácido puede estar comprendido en los péptidos incluyendo aquellos descritos en esta invención, y los péptidos pueden ser química o enzimáticamente modificados.

5 Los activos peptídicos típicos estarán dentro del rango entre 500 y 100.000 amu [unidad de masa atómica] en peso molecular y puede incluir evidentemente agentes activos proteicos. En una realización, los polipéptidos pueden tener por lo menos una carga catiónica a pH neutro y/o fisiológico, y más preferentemente requerirá por lo menos un contraión aniónico a pH 6.5 o
10 por encima, preferentemente a pH 7,5 o por encima. Este contraión será fisiológicamente aceptable, y puede ser así un haluro o el ion de un ácido fisiológicamente aceptable. Los contraiones de acetato y/o iones de cloruro son particularmente preferidos y, por lo tanto, en una realización de la invención, el agente activo es un acetato y/o cloruro peptídico.

15 Los ejemplos de clases adecuadas de péptidos incluyen hormonas peptídicas y análogos sintéticos (tales como la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés) y análogos (por ej., leuprorelina, goserelina, buserelina, triptorelina, degarelix), incretinas y miméticos de incretina (tales como GLP-1 & análogos o péptido insulínotropico dependiente de glucosa (GIP)), glucagon, insulina y análogos, interferones,
20 vasopresinas, calcitoninas, etc.), citoquinas, fragmentos de anticuerpos (FABs; scVFs), péptidos antimicrobianos (por ej., corticostatinas, defensinas, histatinas), péptidos de direccionamiento específicos (por ej., como los ejemplos descritos en *Current Opinion Genetics & Development* **10**, **71-77**
25 (2006)), péptidos de veneno (por ej., conopéptidos), y péptidos inmunógenos (por ej., fragmentos de proteínas utilizados para propósitos de vacunación).

 En una realización, los análogos de LHRH (también conocidos como análogos de GnRH) forman un grupo preferido de agentes activos para utilizar en la presente invención. Preferentemente, dichos péptidos estarán
30 estructuralmente relacionados con GnRH I, II y/o III, y/o uno o más de los análogos conocidos, incluyendo aquellos enlistados aquí.

Los análogos de GnRH particularmente preferidos son péptidos restringidos de 6 a 12 alfa-aminoácidos, de los cuales, los ejemplos particulares incluyen aquellos indicados anteriormente, y particularmente leuprólido y goserelina, de las secuencias indicadas con anterioridad.

5 En una realización adicional, GLP-1 y sus análogos forman un grupo preferido adicional de agentes activos. Los análogos de GLP-1 serán péptidos, especialmente de alrededor de 30 aminoácidos, por ej. de 20 a 45, especialmente de 25 a 38. Preferentemente dichos péptidos estarán estructuralmente relacionados con GLP-1 y/o con uno o más de los análogos
10 conocidos, incluyendo aquellos enlistados aquí. Por "análogo de GLP-1", en el presente contexto, se indica cualquier agonista del receptor de GLP-1 (o menos preferentemente antagonista), incluyendo las formas de presentación natural de GLP-1, ya sea humanas o de cualquier otra especie. Estos análogos son preferentemente péptidos, derivados de péptidos o mímicos de
15 péptidos. Los agonistas de GLP-1 derivados de péptidos son los más preferidos, especialmente GLP-1(7-37), GLP-1(7-36)amida, Liraglutide (Novo Nordisk), AVE-010 (ZP10 - Zealand Pharma - Sanofi-Aventis), TH0318 (TheraTechnologies), CJC-1131 (ConjuChem), LY548806 (Lilly), Exenatide.(Byetta, Amylin-Lilly) y sus derivados.

20 En los activos peptídicos de la presente invención, los péptidos pueden contener solamente aminoácidos seleccionados entre aquellos 20 α -aminoácidos indicados en el código genético, o más preferentemente pueden contener sus isómeros y otros aminoácidos naturales y no naturales, (generalmente α , β o γ aminoácidos) y sus análogos y derivados.

25 Los derivados de aminoácidos son especialmente útiles en los terminales de los péptidos, donde el grupo amino o carboxilato terminal puede ser sustituido por o con cualquier otro grupo funcional tal como hidroxilo, alcoxi, carboxi (en el extremo N-terminal), éster, amida, tio, amido, amino (en el extremo C-terminal), alquilamino, di- o tri-alquilamino, alquilo (por lo cual se
30 quiere decir, en esta invención en todo su contenido alquilo C_1 - C_{20} , preferentemente alquilo C_1 - C_{18} por ej., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-

butilo, iso-, sec- o t-butilo etc.), arilo (por ej., fenilo, bencilo, naftilo etc.), heteroarilo, u otros grupos funcionales, preferentemente con por lo menos un heteroátomo y que no tiene preferentemente más de 20 átomos en total, más preferentemente no más de 10 y con máxima preferencia no más de 6 átomos (opcionalmente excluyendo hidrógenos).

En una realización preferida de la presente invención, el agente activo peptídico comprenderá una somatostatina, o cualquier análogo o derivado del mismo.

La somatostatina tiene dos formas activas producidas por disociación alternativa de una única preproteína: una de 14 aminoácidos, la otra de 28 aminoácidos. La somatostatina 1-14 es una hormona peptídica cíclica que tiene la secuencia Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys, donde los dos residuos cisteína están conectados por un puente disulfuro para generar una vuelta β tipo II en la secuencia de unión clave de Phe-Trp-Lys-Thr. La somatostatina es una hormona peptídica natural también conocida como Factor Inhibidor de la Liberación de la Hormona de Crecimiento y tiene una función como un antagonista de insulina, glucogen y ciertas otras hormonas en la liberación de somatotrofina (Hormona de Crecimiento Humana). La vida media biológica de la Somatostatina natural es muy corta (1-3 minutos) y por ende en sí misma es difícil de formular como un producto terapéutico viable. Sin embargo, las composiciones de liberación lenta lipídicas de la presente invención son sumamente eficaces para agentes activos de corta vida y una cantidad en aumento de análogos de somatostatina se encuentran ahora disponibles con actividades superiores y/o tiempos de evacuación más largos *in vivo*.

Los análogos de somatostatina, tales como octreótida, lanreótida, vapreótida, pasireótida (SOM 230) y péptidos relacionados, son empleados o indicados en el tratamiento de una variedad de afecciones donde son típicamente administrados durante un período prolongado.

Octreótida, por ejemplo, es el octa-péptido sintético con secuencia D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol (2-7 puente disulfuro) y se

administra típicamente como la sal acetato. Diversos estudios clínicos también describen el pamoato de octreótida. Este derivado retiene la vuelta β Phe-(D)Trp-Lys-Thr clave pero, en contraste con la hormona natural, tiene una vida media terminal de alrededor de 1.7 horas. Octreótida es empleado en el tratamiento de afecciones que incluyen tumores carcinógenos y acromegalia, y luego de una dosis inicial es típicamente administrado durante un período sostenido de semanas, o más comúnmente de muchos meses o años. Por añadidura, los análogos de somatostatina están indicados en el tratamiento de muchos cánceres puesto que se ha encontrado que una amplia variedad de tumores expresan receptores de somatostatina. De particular interés son aquellos que expresan el receptor "sst(2)" y/o "sst(5)".

La formulación "simple" más común de Octreótida es "Sandostatin" (RTM) de Novartis. Esta es una solución para inyección subcutánea (s.c) y una dosis de 100 μ g alcanza una concentración pico de 5,2 ng/ml a 0,4 horas luego de la inyección. La duración de la acción puede ser de hasta 12 horas pero la dosificación s.c. se lleva a cabo en general cada 8 horas. Evidentemente, la inyección s.c. 3 veces al día durante períodos de meses o años no es un régimen de dosificación ideal.

A fin de evitar la necesidad de múltiples inyecciones diarias de octreótida, se encuentra disponible una formulación adicional; "Sandostatin LAR" (RTM), nuevamente de Novartis. Esta es una formulación de octreótida en microesferas de ácido poli láctico co-glicólico la cual, luego de la resuspensión, puede ser administradas por inyección intra muscular (i.m.).

Los tumores carcinoides son tumores intestinales que surgen de células especializadas con funciones paracrinas (células APUD). El tumor primario es comúnmente en el apéndice, donde es clínicamente benigno. Los tumores carcinoides intestinales, metastásicos, secundarios secretan cantidades excesivas de sustancias vasoactivas, incluyendo serotonina, bradiquinina, histamina, prostaglandinas, y hormonas polipeptídicas. El resultado clínico es el síndrome carcinoide (un síndrome de enrojecimiento cutáneo episódico, cianosis, calambres abdominales, y diarrea en un paciente con enfermedad

cardíaca valvular y, menos comúnmente, asma y artropatía). Estos tumores pueden crecer en cualquier parte del tracto gastrointestinal (y en los pulmones) con aproximadamente 90% en el apéndice. El resto se presenta en el íleo, estómago, colon o recto. Actualmente, el tratamiento del síndrome carcinoide comienza con inyección de bolo i.v. seguido por infusión i.v.. Cuando se ha establecido un efecto suficiente sobre los síntomas, se inicia el tratamiento con una formulación de liberación lenta y prolongada de octreótida formulada en microesferas de ácido poli láctico-co-glicólico (PLGA). Sin embargo, durante las primeras dos semanas o más después de la inyección de la formulación de liberación lenta y prolongada, se recomiendan inyecciones s.c. diarias con octreótida para compensar la liberación lenta de las esferas de PLGA.

La acromegalia es un trastorno hormonal crónico e insidioso raro que se produce cuando la glándula pituitaria produce hormona de crecimiento en exceso (GH). Más comúnmente afecta a los adultos de mediana edad y puede conducir a la muerte prematura.

La diabetes mellitus, la hipertensión, y el riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular son las consecuencias más serias de salud de acromegalia. Por añadidura, los pacientes con acromegalia corren mayor riesgo de desarrollar pólipos colónicos, que pueden convertirse en cancerosos. La prevalencia de acromegalia es de aproximadamente 60 casos por cada millón en la población, y la incidencia es de 3.3 nuevos casos por cada millón por año. La palabra acromegalia proviene de las palabras griegas para "extremidades" (acro) y "gran" (megalia), debido a que uno de los síntomas más comunes de esta afección es el crecimiento anormal de las manos y los pies.

La acromegalia es causada por la sobreproducción prolongada de la hormona de crecimiento (GH) y producción excesiva del factor de crecimiento del tipo insulina I (IGF-I). En 98 por ciento de los casos, la sobreproducción de GH es causada por un adenoma pituitario. El índice de producción de GH y la agresividad del tumor varían de paciente en paciente. En general, se observan tumores más agresivos en pacientes más jóvenes.

La acromegalia es una enfermedad severa a menudo diagnosticada en forma tardía. Las tasas de morbilidad y mortalidad son elevadas, en particular, debido a trastornos y enfermedades malignas cardiovasculares, cerebrovasculares y respiratorios asociados.

5 El tratamiento de la acromegalia es iniciado por un período de inyecciones s.c. tres veces al día (dosis diaria óptima = 300 µg de octreótida). Luego de la última dosis s.c. y siempre que se observe un efecto adecuado entonces se inicia el tratamiento con una formulación de liberación lenta y prolongada de octreótida formulada en microesferas de ácido poli láctico-co-
10 glicólico (PLGA). Los ajustes de la dosis se realizan después de la medición de biomarcadores (HG e IGF-1), típicamente después de alrededor de 3 meses.

La formulación de liberación lenta de octreótida existente se basa en un tipo de polímero de degradación bien establecido de formulación de liberación lenta y prolongada. Típicamente, dichas formulaciones se basan en un
15 polímero biodegradable tal como ácido poliláctico (PLA) y/o ácido poli láctico-co-glicólico (PLGA) y pueden estar en la forma de una solución en un solvente orgánico, un pre-polímero mezclado con un iniciador, partículas poliméricas encapsuladas o (como en el caso de octreótida) microesferas poliméricas.

En una realización típica, el agente activo peptídico (por ej., análogo de
20 somatostatina) en general será formulado como 0,02 a 12% en peso de la formulación total. Los valores típicos serán de 0,1 a 10%, preferentemente de 0,2 a 8%, más preferentemente de 0,5 a 6% (por ej., de 1 a 3%). Estos niveles pueden ser aplicados a todos los aspectos de la invención, donde el contexto lo permita. Para octreótida, un rango preferido adicional está entre 0,5 y 4% en
25 peso, más preferentemente 1-3% en peso, y con máxima preferencia 1,5-2,5% en peso.

En una realización relacionada, el agente activo peptídico puede ser formulado en un nivel el cual no puede ser fácilmente logrado en ausencia del componente solvente polar de la mezcla. En ese tipo de realización, el
30 contenido de agente activo peptídico (por ej., análogo de Somatostatina) es típicamente de por lo menos 0,7%, preferentemente por lo menos 1%, más

preferentemente por lo menos 1,8% o por lo menos 2% en peso de la formulación. Niveles de por lo menos 3% y por lo menos 4% se pueden obtener con la presente invención, al igual que niveles de carga de hasta 8, 10 o 12%. Ese tipo de composiciones de la presente invención típicamente no solo contienen un nivel muy elevado de agente activo peptídico (especialmente análogo de Somatostatina, por ej., octreótida), según lo indicado, pero son adicionalmente estables al almacenamiento sin pérdida o degradación del agente activo durante períodos considerables, según lo indicado en esta invención. Dichos períodos en general será de por lo menos un mes a 25°C o por lo menos un mes a 5°C, preferentemente por lo menos 3 meses, y más preferentemente por lo menos 6 meses a 5°C o alternativamente a 25°C. Estos grados de estabilidad son aplicables a todos los aspectos de la invención, donde el contexto lo permita y se relacionan con la estabilidad tanto del agente activo como del comportamiento de fases de la preformulación.

En una realización relacionada, en la situación donde un agente activo peptídico es altamente soluble en el componente de alcohol, puede ser una ventaja limitar esta solubilidad de este agente. Sin estar limitados por la teoría, se cree que la excesiva solubilidad en este componente de alcohol puede dar como resultado que el alcohol transporte una cantidad significativa de agente activo fuera de la composición de liberación lenta y prolongada a medida que se forma *in vivo*. Por consiguiente, en una realización de la presente invención, el solvente polar es empleado para controlar la solubilidad del agente activo en la preformulación de modo de ayudar al control del perfil de liberación.

En una realización, el agente activo peptídico puede ser un péptido el cual no es un análogo de somatostatina (según lo definido en esta invención). Por ejemplo, el agente activo peptídico puede ser un péptido el cual no interactúa como agonista no como antagonista en cualquiera de los receptores SST(1) a SST(5) (especialmente los receptores humanos correspondientes).

En una realización, el agente activo peptídico puede ser un modulador del receptor dual, que tiene un análogo de somatostatina directamente

51

conjugado a un agonista o antagonista del receptor para otro receptor. Estos son denominados en esta invención "agonistas duales del receptor". Los agonistas duales del receptor según lo indicado en esta invención son compuestos peptídicos que tienen por lo menos dos dominios distintos donde un dominio sirve como un agonista para el receptor de somatostatina y otro sirve como un agonista o antagonista para otro receptor biológico. Ese tipo de agonistas duales son distintos de un agonista no específico único en el sentido de que, si bien los dominios pueden estar covalentemente unidos entre sí, y preferentemente lo estarán, el dominio que sirve como agonista del receptor de la somatostatina reside en una porción distinta de la secuencia peptídica del dominio que sirve para afectar el otro receptor. Es decir, el agonista dual es un compuesto en el cual una secuencia peptídica que tiene función de receptor de somatostatina y que sustancialmente no tiene función en el segundo receptor está químicamente unida (en forma directa o indirecta) a una secuencia que tiene función en el segundo receptor y que no tiene sustancialmente función agonista del receptor de la somatostatina.

En una realización, el agente activo no es un compuesto agonista dual del receptor de la amilina / GLP-1.

Por consiguiente, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para controlar la solubilidad de un agente activo peptídico (tal como un análogo de la somatostatina de acuerdo con lo descrito en esta invención) en una mezcla de baja viscosidad que comprende:

- a) 20-80 % en peso de por lo menos un diacilglicerol y/o un tocoferol;
- b) 20-80 % en peso de por lo menos una fosfatidilcolina (PC);
- c) 5-20 % en peso de por lo menos un solvente mono-alcohólico orgánico, biocompatible;
- e) por lo menos un agente activo peptídico;
- f) opcionalmente por lo menos un antioxidante;

mediante inclusión de un componente solvente polar d) para formar una formulación precursora de liberación lenta. El uso de un solvente polar en ese tipo de método forma un aspecto adicional.

5 Las preformulaciones y componentes de la mezcla, como así también su rendimiento etc. corresponderán evidentemente a aquellos descritos en esta invención para otros aspectos.

10 Similarmente, la presente invención provee un método para mejorar el perfil de liberación de un agente activo peptídico (tal como un análogo de somatostatina de acuerdo con lo descrito en esta invención) de una composición de liberación lenta y prolongada formada por inyección de en una mezcla de baja viscosidad que comprende:

- a) 20-80% en peso de por lo menos un diacilglicerol y/o un tocoferol;
- b) 20-80% en peso de por lo menos una fosfatidilcolina (PC);
- 15 c) 5-20% en peso de por lo menos un solvente mono-alcohólico orgánico, biocompatible;
- e) por lo menos un agente activo peptídico;
- f) opcionalmente por lo menos un antioxidante;

20 por inclusión de un componente de solvente polar d) en dicha mezcla de baja viscosidad para formar una formulación precursora de liberación lenta y prolongada. El uso de un solvente polar en ese tipo de método forma un aspecto adicional.

25 Las preformulaciones y componentes de la mezcla, así como también su rendimiento y demás corresponderán evidentemente a aquellos descritos en esta invención para otros aspectos.

Los correspondientes métodos y usos proporcionan la reducción de la incomodidad en el sitio de inyección, reducción de la viscosidad de la preformulación y/o reducción de la liberación de "estallido" inicial de una mezcla de baja viscosidad que comprende:

- 30 a) 20-80 % en peso de por lo menos un diacilglicerol y/o un tocoferol;

53

b) 20-80 % en peso de por lo menos una fosfatidilcolina (PC);
c) 5-20 % en peso de por lo menos un solvente mono-alcohólico orgánico, biocompatible;

e) por lo menos un agente activo peptídico;

5 f) opcionalmente por lo menos un antioxidante;

por inclusión de un componente solvente polar d) en dicha mezcla de baja viscosidad para formar una formulación precursora de liberación lenta y prolongada. El uso de un solvente polar en ese tipo de método forma un aspecto adicional.

10 Todos los usos y métodos antes mencionados para mejorar las diversas propiedades de la preformulación y/o la composición de liberación lenta y prolongada resultante se aplican, preferentemente, sin afectar negativamente el perfil de liberación del agente activo peptídico.

15 Cuando el agente activo peptídico comprende análogo de somatostatina, (por ej., octreótida), las dosis adecuadas para inclusión en la formulación, y por ende el volumen de formulación utilizado, dependerá del índice de liberación (según es controlado, por ejemplo por el tipo de solvente y cantidad empleada, el contenido de antioxidante y demás) y duración de liberación, así como también el nivel terapéutico deseado, la actividad del agente específico, y el índice de evacuación del activo en particular elegido.

20 Típicamente, una cantidad de alrededor de 0,05 a 40 mg por semana de duración de liberación lenta y prolongada, preferentemente de 0,1 a 20 mg por semana de duración (por ej., 1 a 10 mg por semana) para una duración de 1 a 24 semanas, preferentemente de 2 a 16 (por ej., 3, 4, 8, 10 o 12) semanas. En
25 una realización alternativa, la preformulación puede ser formulada para dosificación semanal (por ej., cada 7 ± 1 días). Una dosis total de 0,05 a 250 mg por cada dosis sería adecuada para proporcionar un nivel terapéutico durante entre 7 y 168 días. Esto será, preferentemente, de 0,1 a 192 mg, por ej., de 0,2 a 160 mg, de 0,1 a 1,6 mg, de 20 a 160 mg etc. Evidentemente, la
30 estabilidad del activo y la linealidad del índice de liberación significarán que la carga a duración puede no ser una relación lineal. Una composición de

liberación lenta y prolongada administrada cada 30 días podría tener, por ejemplo, de 0,2 a 20 mg o una composición de liberación lenta y prolongada de 90 días podría tener de 60 a 120 mg de agente activo (por ej., análogo de Somatostatina, por ej., octreótida). Evidentemente además, la vida media biológica del activo específico será particularmente importante. La vida media de somatostatina, es inferior a 5 minutos, y entonces para la liberación sostenida, se necesitará una cantidad relativamente grande (por ej., hacia el extremo superior del rango). Para un análogo tal como octreótida, con una vida media mucho más larga, la cantidad necesaria será evidentemente inferior. Los niveles apropiados para otros activos serán establecidos fácilmente por los expertos en la técnica mediante referencia al nivel terapéutico conocido, la duración deseada de acción y el volumen que debe ser inyectado. Un buen cálculo de base sería multiplicar una dosis diaria típica del agente activo por la cantidad de duración en días de liberación lenta y prolongada. Luego, la formulación puede ser analizada para determinar la linealidad de liberación y puede ser ajustada según sea apropiado.

Es un desarrollo notable de las presentes formulaciones que agentes activos peptídicos de vida media muy corta, que comprenden, por ej., somatostatina y sus análogos pueden prepararse y administrarse en un precursor de liberación lenta y prolongada de la presente invención, y proporcionarán una liberación controlada durante varios días o incluso semanas. Esto es a pesar de la vida media biológica notablemente corta del agente activo (por ej., menos de 1 hora, preferentemente menos de 15 minutos, por ej., menos de 5 minutos). Por lo tanto, en una realización, el agente activo tiene una vida media de menos de 1 hora, por ej., menos de 15 minutos y la preformulación forma una liberación lenta y prolongada la cual proporciona una liberación sostenida durante por lo menos 7 días, preferentemente por lo menos 14 días, más preferentemente por lo menos 28 días.

Al igual que esencialmente todas las moléculas orgánicas, los lípidos y agentes biológicamente activos son termodinámicamente inestables a la

oxidación. Como resultado, muchas formulaciones lipídicas, incluyendo aquellas que comprenden agentes bioactivos tales como APIs son susceptibles a la degradación luego del almacenamiento, especialmente por oxidación.

5 En una realización altamente preferida, el aspecto de matriz lipídica es PC de soja, GDO, etanol, y agua/propilenglicol o las mezclas de los mismos, y el agente activo peptídico comprende somatostatina o un análogo de somatostatina. Según lo indicado con anterioridad, las cantidades apropiadas de cada componente adecuadas para la combinación son aquellas cantidades
10 indicadas en esta invención para los componentes individuales, en cualquier combinación.

Componente Opcional f) – Antioxidante

El componente f) es un antioxidante. Más preferentemente, se selecciona entre ácido ascórbico, ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) y
15 ácido cítrico.

En todos los aspectos de la invención, el componente f) está típicamente presente en una relación en peso de antioxidante a agente activo peptídico de 1:50 a 1:1500, preferentemente 1:100 a 1:1300, y más preferentemente 1:150 a 1:1250. Puesto que los antioxidantes típicos son de
20 peso molecular más bajo que los agentes activos peptídicos, la proporción en peso de antioxidante puede ser relativamente pequeña. Por ejemplo, con un regulador del pH de peso molecular pequeño (por ej., inferior a 500 amu), 0,0001 a 0,5% de la composición puede ser antioxidante, preferentemente de 0,0005 a 0,2%, más preferentemente de 0,0008 a 0,1%, por ej., de 0,001 a
25 0,015%.

Desafortunadamente, muchos antioxidantes comunes no son altamente compatibles con los sistemas de lípidos. De hecho, los presentes inventores han establecido previamente que algunos antioxidantes comúnmente empleados en sistemas previos pueden causar una mayor degradación de
30 agentes activos en un sistema lipídico. Esto se aplica en particular a agentes activos peptídicos. Por consiguiente, los presentes inventores han analizado

una variedad de potenciales compuestos y clases de antioxidantes para utilizar con los sistemas de matriz a base de lípidos y han descubierto, sorprendentemente, que una clase en particular de antioxidantes es inusualmente bien adecuada para utilizar en estos sistemas.

5 El componente antioxidante es generalmente incluido en el rango de 0,0001 a 0,5% en peso de la preformulación total. Alrededor de 0,0005 a 0,015% de antioxidante (particularmente EDTA) es particularmente preferido, especialmente en combinación con los otros componentes y rangos preferidos indicados en esta invención anteriormente y más adelante.

10 Los datos de estabilidad que utilizan una cantidad de antioxidantes diferentes demuestran que los antioxidantes de EDTA son sorprendentemente más eficaces que otros antioxidantes para la supresión de la degradación oxidativa de agentes bioactivos. EDTA como antioxidante también puede mostrar un efecto sinérgico en combinación con los antioxidantes de la
15 presente invención, para mantener la estabilidad química y física del agente activo peptídico y la preformulación completa. EDTA tiene un efecto estabilizante sobre el agente activo.

Por "estabilizante" se indica un aumento de la solubilidad o dispensabilidad de un componente (especialmente un agente activo) en el
20 sistema de administración de liberación lenta y prolongada ("depot"), o alternativamente un aumento de la estabilidad de la composición, especialmente con respecto a la estabilidad física y química del agente activo disuelto o dispersado. Un aumento de la estabilidad puede ser por ende demostrado por disolución, dispersión o suspensión de una mayor cantidad de
25 agente activo en presencia del antioxidante que la que se lograría por equilibración, como ser mediante agitación durante un período prolongado (por ej., 5 días a 25°C), en ausencia de antioxidante. Igualmente, un aumento de la estabilidad puede ser demostrado por la estabilidad química y/o física de un agente activo peptídico en una formulación lipídica durante un período mayor
30 que el que se observaría en ausencia de un antioxidante. Esto sería, preferentemente, analizado bajo condiciones de almacenamiento típico, tal

como 0–5°C, 25°C y/o temperatura ambiente. Esto es adicionalmente descrito en esta invención más adelante.

Componentes adicionales opcionales

5 En una realización particularmente preferida de la presente invención, las composiciones (preformulaciones y depósitos resultantes) no incluyen agentes de fragmentación, tales como el agente de fragmentación de óxido de polietileno o de polietilenglicol (PEG), por ej., un lípido y/o surfactante con injerto de PEG. Por ejemplo, las composiciones preferentemente no incluyen
10 agentes de la fragmentación tales como Polisorbato 80 (P80), u otros Polisorbatos (por ej., Polisorbato 20), fosfolípidos PEGilados (PEG–lípidos tales como DSPE–PEG(2000), DSPE–PEG(5000), DOPE–PEG(2000) y DOPE–PEG(5000)), Solutol HS 15, ácidos grasos PEGilados (por ej., PEG–oleato), copolímeros de bloque tales como Pluronic® F127 y Pluronic® F68,
15 derivados de aceite de ricino etoxilados (por ej., Cremóforos), ésteres de ácidos grasos de glicerilo PEGilados (tales como TMGO–15 de Nikko Chemicals) y tocoferoles PEGilados (tales como d–alfa tocoferil poli(etilenglicol)1000 succinato conocido como Vitamina E TPGS de Eastman.

Sin embargo, el activo polipeptídico como un polvo (por ej., en el kit de
20 la invención), así como también agente activo disuelto en la formulación lipídica, puede ganar estabilidad (tanto estabilidad en almacenamiento como in vivo) mediante ciertos aditivos estabilizantes. Dichos aditivos incluyen azúcares (por ej., sucrosa, trehalosa, lactosa etc.), polímeros (por ej., polioles tales como carboxi metilcelulosa), aminoácidos (tales como metionina,
25 glutamato, lisina etc.), componentes de ácidos solubles en lípidos tales como HCl, lípidos aniónicos y/o agentes tensioactivos (tales como dioleoil fosfatidilglicerol (DOPG), palmitoiloleoil fosfatidilglicerol (POPG) y ácido oleico (OA)).

Los formatos de dosis única deben permanecer estables y potentes en
30 almacenamiento con anterioridad al uso, pero son descartables luego de un solo uso. En una realización, un formato de una sola dosis es estable en

58

condiciones refrigeradas (por ej., 0–5°C) durante por lo menos 12 meses. Por añadidura, ese tipo de preformulación puede ser estable a temperatura ambiente (por ej., 25°C) durante por lo menos 12 meses. Los formatos de múltiples dosis no solo deben permanecer estables y potentes en almacenamiento con anterioridad al uso, sino que también deben permanecer estables, potentes y relativamente libres de bacterias durante el período de administración del régimen de uso de múltiples dosis después del primer uso en el cual se ha comprometido un cierre. Por este motivo, los formatos de múltiples dosis a menudo requieren un agente antimicrobiano o estático microbiano, por ej., agente bacteriostático, conservante.

No obstante, la producción de preparaciones farmacéuticas conservadas que contienen activos proteicos o peptídicos a menos ha probado ser difícil, ya que cuando se emplean conservantes, estos dan origen a problemas de estabilidad. A menudo las proteínas son inactivadas y se forman agregados, lo cual puede algunas veces conducir a intolerancia en el sitio de inyección reportada o inmunogenicidad al activo. Esto puede ser adicionalmente agravado por excipientes o componentes de la formulación adicionales.

En un aspecto, cada una de las realizaciones de esta invención puede contener opcionalmente un agente antimicrobiano o estático microbiano, el cual incluye agentes bacteriostáticos y conservante. Dichos agentes incluyen cloruro de benzalconio, m-cresol, alcohol bencílico u otros conservantes fenólicos. Se pueden utilizar concentraciones típicas como son conocidas en la técnica.

Sin embargo, sorprendentemente se ha descubierto que las presentes formulaciones con un agente activo peptídico no requieren un conservante, agente antimicrobiano o agente microbiano- estático adicional, por ej., bacteriostático o bactericida o cantidad adicional de ese tipo de agente para proporcionar un formato multiuso. Las formulaciones de acuerdo con lo descrito en esta invención proporcionan un efecto conservante con una estabilidad peptídica y estabilidad de formulación aceptables. Se pueden

utilizar para utilizar en una sola dosis así como también para uso en múltiples dosis. Con respecto a esto, las formulaciones preferidas de esta invención para el formato de múltiples usos pueden contener etanol, propilenglicol, ácido cítrico y/o EDTA según lo descrito, preferentemente en concentraciones
5 suficientes para no solamente proporcionar su beneficio primario según lo enseñado en esta invención sino también en concentración suficiente, ya sea solos o en cualquier combinación, para proporcionar el efecto conservante manteniendo al mismo tiempo la estabilidad del agente activo y de la formulación.

10 Los componentes adicionales mencionados anteriormente como componentes a) a f), donde estén presentes del todo, preferentemente estarán presentes en una cantidad de 0 a 5% (por ej., de 0,01% a 5%) en peso, preferentemente no más del 2% en peso y más preferentemente no más del 1% en peso.

15 En una realización, los componentes a) y b) (permitiendo cualquier impureza inherente a la naturaleza de estos componentes) representan por lo menos 95% de los componentes lipídicos de la composición. Preferentemente por lo menos 99% del contenido lipídico total de la preformulación consiste en los componentes a) y b). Preferentemente el componente lipídico de la
20 preformulación consiste esencialmente en los componentes a) y b).

Administración

25 Las preformulaciones de la presente invención son generalmente formuladas para ser administradas por vía parenteral. Esta administración en general no será un método intravascular pero será preferentemente subcutánea (s.c.), intracavitaria o intramuscular (i.m.). Típicamente, la administración será por inyección, término que se utiliza en esta invención para indicar cualquier método en el cual la formulación se hace pasar a través
30 de la piel, tal como por aguja, catéter o inyector sin aguja (libre de aguja). Sin embargo, es posible sacar ventaja de la elevada carga y otras características

beneficiosas de la presente formulación en aplicaciones no parenterales, incluyendo aplicación tópica o sistémica a la piel, membranas mucosas, cavidades nasales, bucales y/u orales. Preferentemente, ese tipo de administración no parenteral es para uso tópico.

5 La administración parenteral preferida es por inyección i.m o s.c., más preferentemente mediante inyección s.c. profunda. Una característica importante de la composición de la invención es que se puede administrar tanto por i.m. como por s.c. y otras rutas sin toxicidad o efectos locales significativos. También es adecuado para la administración intracavitaria. La
10 inyección s.c. profunda tiene la ventaja de ser menos profunda y menos dolorosa para el sujeto que la inyección i.m. (profunda) empleada para algunas formulaciones de liberación lenta y prolongada actuales y es técnicamente más adecuada en el presente caso ya que combina la facilidad de inyección con el bajo riesgo de efectos colaterales locales. Es una observación
15 sorprendente de los presentes inventores que las formulaciones proporcionan una liberación sostenida de agente activo durante un período de tiempo predecible tanto por inyección subcutánea como por inyección intramuscular. Por consiguiente, esto permite variar ampliamente el sitio de inyección y permite que la dosis sea administrada sin consideración detallada de la
20 profundidad del tejido en el sitio de inyección.

 Las preformulaciones lipídicas preferidas de la presente invención proporcionan composiciones de liberación lenta y prolongada cristalinas líquidas no lamelares luego de la exposición a fluidos acuosos, especialmente *in vivo*. En el presente contexto, el término "no lamelar" se emplea para indicar
25 una fase cristalina líquida normal o invertida (tal como una fase cúbica o hexagonal) o la fase L3 o cualquier combinación de las mismas. El término cristalino líquido indica todas las fases cristalinas líquidas hexagonales, todas las fases cristalinas líquidas cúbicas y/o todas las mezclas de las mismas. Hexagonal como se emplea en esta invención indica hexagonal "normal" o
30 "invertida" (preferentemente invertida) y "cúbico" indica cualquier fase cristalina líquida cúbica a menos que se especifique lo contrario. El lector capacitado en

el tema no tendrá dificultad alguna para identificar aquellas composiciones que tienen un comportamiento de fases apropiado por referencia a la descripción y Ejemplos proporcionados en esta invención, y a WO2005/117830, pero el área composicional más favorecida para el comportamiento de fases es cuando la
5 relación de componentes a:b está en la región de 40:60 a 70:30, preferentemente 45:55 a 55:45 y más preferentemente 40:60 a 54:46. Las relaciones de alrededor de 50:50 (por ej., ± 2) son sumamente preferida, más preferentemente alrededor de 50:50.

Es importante apreciar que las preformulaciones de la presente
10 invención son de baja viscosidad. Como resultado, estas preformulaciones no deben estar en cualquier fase cristalina líquida en masa puesto que todas las fases líquidas cristalinas tienen una viscosidad significativamente superior a la que podría administrarse por jeringa o dispensador de inyecciones similar. Las preformulaciones de la presente invención estarán, por lo tanto, en un estado
15 cristalino no líquido, tal como una solución, fase L_2 o L_3 , particularmente solución o L_2 . La fase L_2 como se utiliza en esta invención en todo su contenido es preferentemente una fase L_2 "hinchada" que contiene más del 5% en peso, preferentemente más del 7 %, y más preferentemente aun más del 9% del solvente monoalcohólico orgánico (componente c) que tiene un efecto
20 reductor de la viscosidad. Las preformulaciones de la invención que están en fase L_2 forman un conjunto preferido de preformulaciones y éstas contendrán en general por lo menos 2% de agua como solvente polar.

En el presente contexto, el término "mezcla de baja viscosidad" se emplea para indicar una mezcla la cual puede ser fácilmente administrada a un
25 sujeto y en particular fácilmente administrada por medio de una jeringa convencional y disposición de aguja. Esto puede ser indicado, por ejemplo por la capacidad de ser dispensada desde una jeringa descartable de 1 ml a través de una aguja de calibre pequeño. Preferentemente, las mezclas de baja viscosidad pueden ser dispensadas a través de una aguja de 19 awg (calibre),
30 preferentemente más pequeña que 19 de calibre, más preferentemente una aguja de 23 awg (o más preferentemente aun de calibre 27) por presión

62

manual. En una realización particularmente preferida, la mezcla de baja viscosidad debería ser una mezcla capaz de pasar a través de una membrana de filtración estéril convencional tal como un filtro de jeringa de 0,22 μm . Un rango típico de viscosidades adecuadas sería, por ejemplo, de 0,1 a 5000 mPas, preferentemente de 1 a 1000 mPas, más preferentemente de 10 a 750 mPas y más preferentemente aun de 25 a 500 mPas a 20°C.

Se ha observado que mediante la adición de pequeñas cantidades de solvente monoalcohólico orgánico de baja viscosidad, según lo indicado en esta invención, se puede proporcionar un cambio muy significativo en la viscosidad. Por ejemplo, la adición de solamente 5% de solvente a una mezcla lipídica puede reducir la viscosidad 100 veces y la adición de 10% puede reducir la viscosidad hasta 10.000 veces. A fin de lograr este efecto sinérgico no lineal de bajar la viscosidad es importante que se emplee un solvente de baja viscosidad y adecuada polaridad apropiadamente. Dichos solventes incluyen aquellos descritos en esta invención más adelante. Las mezclas de baja viscosidad preferidas incluyen soluciones moleculares, incluyendo dispersiones del agente activo peptídico en una solución molecular de los otros componentes.

Luego de la administración, las preformulaciones basadas en lípidos preferidas de la presente invención sufren una transición estructural de fases de una mezcla de baja viscosidad a una composición de liberación lenta de viscosidad elevada (generalmente adherente al tejido). Generalmente, esta será una transición de una mezcla molecular, fase L_2 y/o L_3 hinchada a una o más fases cristalinas líquidas (elevada viscosidad) tales como fases cristalinas líquidas hexagonales normales o invertidas o cúbicas o mezclas de las mismas. También pueden ocurrir transiciones de fases adicionales luego de la administración. Obviamente, no es necesaria una completa transición de fases para el funcionamiento de la invención pero por lo menos una capa superficial de la mezcla administrada formará una estructura cristalina líquida. En general, esta transición será rápida para por lo menos la región superficial de la formulación administrada (esa parte en contacto directo con aire,

superficies corporales y/o fluidos corporales). Más preferentemente, esto será más de unos pocos segundos o minutos (por ej., entre 1 segundo y 30 minutos, preferentemente hasta 10 minutos, más preferentemente 5 minutos o menos). El resto de la composición puede cambiar fase a una fase cristalina líquida más lentamente por difusión y/o la región superficial se dispersa.

Sin estar limitados por teoría alguna, se cree que luego de la exposición a fluido acuoso en exceso, las preformulaciones de la invención pierden algo o todo el solvente orgánico incluido en las mismas (por ej., por difusión) y toman fluido acuoso del medioambiente corporal (por ej., el medioambiente *in vivo*). Para las preformulaciones lipídicas, por lo menos una parte de la formulación preferentemente genera una estructura de fase cristalina no lamelar, particularmente líquida. En la mayoría de los casos, estas estructuras no lamelares son altamente viscosas y no son fácilmente disueltas o dispersadas en el medioambiente *in vivo*. El resultado es una formulación de liberación lenta ("depot") monolítica generada *in vivo* con solo un área limitada de exposición a los fluidos corporales. Por añadidura, debido a que la estructura no lamelar tiene regiones grandes polares, apolares y límite, la formulación de liberación lenta ("depot") de lípidos es altamente eficaz para solubilizar y estabilizar agentes activos tales como péptidos y protegerlos de los mecanismos de degradación. A medida que la composición de liberación lenta y prolongada formada a partir de la preformulación se degrada gradualmente durante un período de días, semanas o meses, el agente activo es gradualmente liberado y/o se difunde de la composición. Puesto a que el medioambiente dentro de la composición de liberación lenta y prolongada está relativamente protegido, las preformulaciones de la invención son sumamente adecuadas para agentes activos con una vida media biológica relativamente baja (ver más arriba).

Mediante la incorporación de por lo menos 10% de un solvente polar (especialmente por lo menos 5% de agua) en las preformulaciones, se cree que el índice de transición de fase a una fase no lamelar (por ej., cristalina líquida) en la superficie de la preformulación inyectada puede mejorarse en

comparación con las composiciones que contienen solventes orgánicos en ausencia sustancial de agua. El rendimiento de la composición de liberación lenta y prolongada resultante es así mejorado y se logra un control adicional sobre la liberación del agente activo.

5 Los sistemas de liberación lenta y prolongada (depot) formados mediante las formulaciones de la presente invención son altamente eficaces para proteger al agente activo de la degradación y así permitir un período de liberación prolongado. Las formulaciones de la invención por ende pueden proporcionar *in vivo* composiciones de liberación lenta y prolongada ("depots")
10 de agentes activos peptídicos los cuales requieren la administración solo una vez cada 5 a 90 días preferentemente de 5 a 60 días, más preferentemente de 6 a 32. Evidentemente, un período de liberación estable más largo es deseable para la comodidad y cumplimiento por parte del paciente, así como también que demande menos tiempo de los profesionales de la salud si la composición
15 no debe ser autoadministrada. Cuando la composición debe ser autoadministrada, el cumplimiento por parte del paciente puede ser ayudado por una administración semanal (por ej., cada 7 días, opcionalmente ± 1 día) o mensual (por ej., cada 28 o 30 días (opcionalmente ± 7 días) de modo que la necesidad de administrar no sea olvidada.

20 Una ventaja considerable de los precursores de las composiciones de liberación lenta y prolongada de la presente invención es que son fases homogéneas estables. Es decir, se pueden almacenar durante períodos considerables (preferentemente por lo menos 6 meses) a temperatura ambiente o a la temperatura del refrigerador, sin separación de fases. Además
25 de proporcionar un almacenamiento ventajoso y fácil administración, esto permite que la dosis de agente activo peptídico (por ej., análogo de Somatostatina, por ej., octreótida) sea seleccionada por referencia a la especie, edad, sexo, peso y/o condición física del sujeto individual, por medio de inyección de un volumen seleccionado.

30 Por lo tanto, la presente invención provee métodos que comprenden la selección de una cantidad de dosificación específica para un individuo,

particularmente por el peso del sujeto. El medio para esta selección de la dosis es la elección del volumen de administración.

En un aspecto preferido, la presente invención provee una preformulación que comprende los componentes a), b), c), d), f) y por lo menos un agente activo peptídico (por ej., análogo de somatostatina, por ej., octreótida) según lo indicado en esta invención. Las cantidades de estos componentes estarán típicamente en el rango 30-70% a), 30-60% b), 5-20% c) y 0,1-20% d), con el agente activo peptídico (por ej., análogo de somatostatina, por ej., octreótida) presente a 0,01% hasta 10%, (tal como 36-44% a), 36-44% b), 3-18% c) y 5-18% d) (preferentemente incluyendo por lo menos 2% de agua), con el agente activo peptídico (por ej., análogo de somatostatina, por ej., octreótida) presente a 1% hasta 3%), donde la relación de a:b está dentro del rango entre 40:60 y 54:46.

Típicamente, el componente f) está presente en una relación molar de antioxidante a agente activo peptídico de 1:50 a 1:1500, preferentemente 1:100 a 1:1300, y más preferentemente de 1:150 a 1:1250. Puesto que los antioxidantes típicos son de peso molecular más bajo que el agente activo peptídico (por ej., el análogo de somatostatina, por ej., octreótida), la proporción en peso de antioxidante puede ser relativamente pequeña. Por ejemplo, con un regulador del pH de peso molecular pequeño (por ej., menos de 500 amu), 0,001 a 5% de la composición puede ser antioxidante, preferentemente de 0,002 a 2%, más preferentemente de 0,002 a 0,15%, por ej., de 0,002 a 0,015%.

Las preformulaciones de la presente invención son altamente ventajosas en el sentido de que son estables al almacenamiento prolongado en su forma final "lista para la administración". Como resultado, pueden ser fácilmente suministradas para la administración ya sea mediante profesionales de la salud o por pacientes o sus cuidadores, quienes no necesitan ser profesionales de la salud totalmente entrenados y pueden no tener la experiencia o conocimientos para preparar preparaciones complejas. Esto es

particularmente importante en enfermedades de efecto lento, de larga duración tales como la diabetes.

Dispositivos

5

En aun un aspecto adicional, la presente invención provee un dispositivo de administración descartable (el cual también debe incluir un componente de dispositivo) previamente cargado con una dosis medida de una preformulación de la presente invención. Ese tipo de dispositivo contendrá, típicamente, una dosis única lista para la administración, y generalmente será empaquetada estéril de modo que la composición esté almacenada dentro del dispositivo hasta la administración. Los dispositivos adecuados incluyen cartuchos, ampollas y particularmente jeringas y viales de jeringas, ya sea con agujas integrales o con accesorios convencionales (por ej., luer) adaptados para tomar una aguja descartable adecuada.

15

Los dispositivos precargados de la invención también pueden ser incluidos, adecuadamente, en un kit de administración, dicho kit también forma un aspecto adicional de la invención. En aun otro aspecto, la invención proporciona, de ese modo, un kit para la administración de por lo menos un agente activo peptídico, conteniendo dicho kit una dosis medida de una formulación de la invención y opcionalmente un dispositivo de administración o componente del mismo. Preferentemente, la dosis será mantenida dentro del dispositivo o componente, que será adecuado para la administración i.m. o preferentemente s.c.. Los kits pueden incluir componentes de la administración adicionales tales como agujas, hisopos, etc. y opcionalmente y preferentemente contendrán instrucciones para la administración. Dichas instrucciones típicamente se relacionarán con la administración mediante una ruta de acuerdo con lo descrito en esta invención y/o para el tratamiento de una enfermedad indicada en esta invención con anterioridad.

20

25

30

Kits

La invención provee un dispositivo de administración precargado según lo indicado en esta invención y un kit según lo indicado en esta invención que comprende una preformulación de acuerdo con lo descrito en esta invención.

En un aspecto alternativo de la presente invención, el "kit" puede
5 contener por lo menos dos recipientes, un primer recipiente que contiene una mezcla de baja viscosidad de componentes a) a d), según lo descrito en esta invención y un segundo recipiente que contiene una dosis medida de por lo menos un agente activo peptídico de acuerdo con lo descrito en esta invención. El componente antioxidante f) puede ser formulado con el agente
10 activo, o más preferentemente como parte de la mezcla de baja viscosidad, que luego comprenderá los componentes a) a d) y f).

Ese tipo de "kit de dos componentes" puede comprender el agente activo peptídico como una formulación en polvo en un frasco o jeringa precargada y los componentes a) a d) (y opcionalmente f)) en un segundo
15 frasco o jeringa precargada. En el caso de dos jeringas, antes de la inyección, las jeringas precargadas están conectadas y el polvo que comprende el agente activo se mezcla con la formulación de matriz moviendo los viales de la jeringa para atrás y para adelante, formando una solución o suspensión la cual es inyectada. Alternativamente, la formulación lipídica líquida es extraída de un
20 frasco, o es precargada en una jeringa, y es inyectada en un frasco que contiene polvo peptídico. Esta formulación pueden mezclarse, posteriormente, por agitación manual u otro método de reconstitución adecuado (por ej., mezclado por vórtice etc.). El componente solvente puede estar presente en cualquiera de los dos o en ambos recipientes (por ej., frascos o jeringas).
25 Cuando el solvente es por lo menos parcialmente constituido con el agente activo, esto generalmente estará en la forma de una solución o suspensión.

En este aspecto, por lo tanto, la invención provee un kit de dos componentes que comprende

i) un primer recipiente que contiene una mezcla de baja viscosidad
30 de componentes a) a d) de acuerdo con lo descrito en esta invención;

ii) un segundo recipiente que contiene por lo menos un agente activo peptídico,

iii) un componente antioxidante f) opcionalmente en un tercer recipiente, preferentemente en el segundo recipiente, o con máxima preferencia en el primer recipiente;

iv) opcionalmente y preferentemente por lo menos uno de:

1) por lo menos una jeringa (la cual puede ser uno o ambos de dichos primer y segundo recipientes);

2) una aguja para la administración, tales como aquellas descritas en esta invención;

3) instrucciones para la generación de una composición de la invención de los contenidos del primer recipiente y segundo recipiente;

4) instrucciones para la administración, para formar una composición de liberación lenta de acuerdo con lo descrito en esta invención.

Características y Combinaciones Preferidas

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

Todas las proporciones indicadas en esta invención pueden variar opcionalmente en hasta 10% de la cantidad especificada, opcional y preferentemente en hasta 5%;

El componente a) comprende, consiste esencialmente en o preferentemente consiste en GDO;

El componente b) comprende, consiste esencialmente en o preferentemente consiste en PC de soja;

El componente c) comprende, consiste esencialmente en o preferentemente consiste en un alcohol de 1, 2, 3 o 4 carbonos, preferentemente isopropanol o más preferentemente etanol;

5 El componente d) comprende, consiste esencialmente en o preferentemente consiste en un solvente polar tal como agua, propilenglicol o las mezclas de los mismos;

El componente f) comprende, consiste esencialmente en o preferentemente consiste en ácido ascórbico, ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), y/o ácido cítrico.

10 La preformulación contiene por lo menos un agente activo peptídico, preferentemente un análogo de Somatostatina tal como Octreótida;

La preformulación contiene por lo menos un análogo de somatostatina (según lo descrito en esta invención) tal como por lo menos un péptido el cual tiene efecto agonístico y/o antagonístico en por lo menos uno de los
15 receptores SST(1) - SST(5) (por ej., en los seres humanos).

La preformulación no contiene ningún análogo de somatostatina (según lo descrito en esta invención);

La preformulación tiene una baja viscosidad según lo indicado en esta invención.

20 La preformulación comprende / forma una fase cristalina líquida según lo indicado en esta invención luego de la administración *in vivo*.

La preformulación genera una composición de liberación lenta y prolongada (depot) luego de la administración *in vivo*, la composición de liberación lenta y prolongada libera por lo menos un agente activo en un nivel
25 terapéutico durante un período de por lo menos 7 días, preferentemente por lo menos 21 días, más preferentemente por lo menos 28 días.

La preformulación tiene una carga superior de agente activo peptídico (por ej., análogo de Somatostatina, por ej., octreótida) que la estable en la misma formulación en ausencia del componente e).

30 La preformulación tiene una carga superior de agente activo peptídico (por ej., análogo de Somatostatina, por ej., octreótida) que la que se puede

obtener por equilibración a 25°C de la misma formulación en ausencia del componente f).

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

El método comprende la administración de por lo menos una formulación con una o más características preferidas según lo indicado con anterioridad;

10 El método comprende la administración de por lo menos una formulación según lo indicado en esta invención por inyección i.m., s.c. o preferentemente s.c. profunda;

El método comprende la administración por medio de un dispositivo de administración precargado según lo indicado en esta invención;

15 El método comprende la administración a través de una aguja no más grande que calibre 20, preferentemente más pequeña que calibre 20, y con máxima preferencia de calibre 23 o más pequeña;

El método comprende una administración única cada 5 a 90 días, preferentemente de 6 a 32 días (por ejemplo 7 días o 28-31 días).

20 En combinación con las características y características preferidas indicadas en esta invención, el uso o usos de las preformulaciones indicadas en esta invención en la manufactura de medicamentos pueden tener una o más de las siguientes características preferidas independientemente o en combinación:

25 El uso comprende el uso de por lo menos una formulación con una o más características preferidas según lo indicado con anterioridad;

El uso comprende la manufactura de un medicamento para la administración de por lo menos una formulación según lo indicado en esta invención por inyección i.m., s.c. o preferentemente s.c. profunda;

21

El uso comprende la manufactura de un medicamento para la administración por medio de un dispositivo de administración precargado según lo indicado en esta invención;

5 El uso comprende la manufactura de un medicamento para la administración a través de un aguja no más grande que calibre 20, preferentemente más pequeña que calibre 20, y con máxima preferencia e calibre 23 gauge o más pequeña;

10 El uso comprende la manufactura de un medicamento para la administración una vez cada 5 a 90 días, preferentemente de 5 a 60 días, más preferentemente de 6 a 32 días.

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

15 Los mismos contienen una formulación preferida según lo indicado en esta invención;

Los mismos comprenden una aguja más pequeña que calibre 20, preferentemente no más grande que calibre 23;

20 Los mismos contienen una sola dosis de 1 a 2000 mg de agente activo peptídico (por ej., análogo de Somatostatina, por ej., octreótida), preferentemente de 0,1 a 100 mg y más preferentemente 1-50 mg, más preferentemente aun 5-35 mg

Los mismos contienen agente activo peptídico como el análogo de Somatostatina (por ej., octreótida o exenatide) a alrededor de 1 a 100 mg.

25 Los mismos contienen una mezcla homogénea de una composición de la invención en forma lista para inyectar.

Los mismos contienen una formulación de componentes a) a c) para combinación con un agente activo peptídico para formar de ese modo una preformulación de la invención.

Los mismos contienen un agente activo peptídico para la combinación con una formulación de los componentes a) a c) y opcionalmente e), para formar de ese modo una preformulación de la invención.

5 Los mismos contienen un volumen total para la administración de no más de 5 ml, preferentemente no más de 3 ml más preferentemente no más de 1,5 ml.

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

Los mismos contienen una formulación preferida según lo indicado en esta invención;

Los mismos contienen un dispositivo precargado según lo indicado en esta invención;

15 Los mismos contienen una aguja más pequeña que calibre 20, preferentemente no más grande que calibre 23;

Los mismos contienen una sola dosis de 1 a 200 mg de agente activo peptídico (por ej., análogo de Somatostatina, por ej., octreótida), preferentemente de 1 a 100 mg y más preferentemente 1-50 mg;

20 Los mismos contienen agente activo peptídico, análogo de Somatostatina, por ej., octreótida, a alrededor de 1 a 100 mg;

25 Los mismos contienen un "kit de dos compartimentos" que comprende por lo menos dos recipientes que contienen una formulación lipídica de la invención y un polvo de agente activo peptídico (por ej., análogo de Somatostatina, por ej., octreótida), respectivamente.

Los mismos contienen un volumen total para la administración de no más de 5 ml, preferentemente no más de 3 ml más preferentemente no más de 1,5 ml.

30 Los mismos contienen instrucciones para la administración mediante una ruta y/o a una frecuencia según lo indicado en esta invención;

Los mismos contienen instrucciones para la administración para utilizar en un método de tratamiento de acuerdo con lo descrito en esta invención.

La invención será ahora ilustrada adicionalmente por referencia a los siguientes Ejemplos no limitativos y a las figuras adjuntas.

781

EJEMPLOS

Abreviaturas

- OCT(Cl)Clorhidrato de octreótida (PolyPeptide Labs., USA)
- 5SOM(Ac)Acetato de somatostatina 1-14 (PolyPeptide Labs.,USA)
- LEU(Ac)Acetato de leuprólido (PolyPeptide Labs., USA)
- TTAAcetato de triptorelina (Bachem, Suiza)
- TTPPamoato de triptorelina (Bachem, Suiza)
- 10SPCfosfatidilcolina de soja (Lipoid, Alemania)
- GDODioleato de glicerol (Danisco, Dinamarca)
- DOPCFosfatidilcolina de dioleoílo (NOF, Japón)
- EtOHEtanol (99,5% vol, Ph. Eur., USP)
- PGPropilenglicol (Ph. Eur., USP)

15

Ejemplo 1: Manufactura de productos que contienen OCT

Tabla 1. Composición de productos que contienen OCT.

Formulación	Ingrediente	OCT(Cl)	SPC	GDO	EtOH	PG	EDTA-agua ¹⁾
A	(%p)	2,44	43,78	43,78	5,00	5,00	—
B	(%p)	2,44	42,28	42,28	6,50	6,50	—
C	(%p)	2,44	45,53	45,53	6,50	—	—
D	(%p)	2,44	38,78	38,78	10,00	—	10,00
E	(%p)	2,44	33,78	33,78	15,00	—	15,00

¹⁾ La concentración en la solución es 0,10 mg EDTA /mL; esta solución fue preparada mezclando 10 mg EDTANa₂ en agua.

20

Los precursores de las composiciones de liberación lenta y prolongada (“depots”) con las composiciones presentadas en la Tabla 1 se manufacturaron preparando, en primer lugar, un material inicial peptídico, pesando los ingredientes según lo descrito en la Tabla 2 y mezclando en una tabla de agitación (250–300 rpm) a soluciones homogéneas.

25

Tabla 2. Preparación de soluciones iniciales peptídicas.

Formulación	Ingrediente	OCT(Cl)	EtOH	PG	EDTA-agua
A	(g)	2,44	5,00	5,00	—

25

B	(g)	2,44	6,50	6,50	—
C	(g)	2,44	6,50	—	—
D	(g)	2,56	—	—	10,50
E	(g)	0,28	—	—	1,73

Para manufacturar de A, B y C, las siguientes cantidades (Tabla 3) de SPC y GDO se pesaron directamente en el recipiente que contenía la solución inicial de OCT(CI).

5

Tabla 3. Cantidades de SPC y GDO agregadas para la preparación de CAM2029-BP, -BR, y -BU.

Formulación	Ingrediente	SPC	GDO
A	(g)	43,78	43,78
B	(g)	42,28	42,28
C	(g)	45,53	45,53

10

Luego, las mezclas se colocaron en una mesa de agitación (250–300 rpm) hasta que se obtuvieron soluciones homogéneas.

15

Para manufacturar la formulación D, se preparó un material inicial lipídico mezclando (mesa de agitación (250–300 rpm)) 88,58 g de SPC, 22,84 g de EtOH y 88,58 g de GDO hasta obtener una solución homogénea. Luego, la formulación final fue obtenida combinando 87,56 g de material inicial lipídico y 12,44 g de solución inicial peptídica y mezclando (mesa de agitación (250–300 rpm)) hasta homogeneidad.

20

Para la manufactura de la formulación E, se preparó un material inicial lipídico mezclando (mesa de agitación (250–300 rpm)) 4,09 g de SPC, 1,82 g de EtOH y 4,09 g de GDO hasta obtener una solución homogénea. Luego, la formulación final fue obtenida combinando 8,26 g de material inicial lipídico y 1,74 g de solución inicial peptídica y mezclando (mesa de agitación (250–300 rpm)) hasta homogeneidad.

Ejemplo 2: Liberación in vitro de productos que contienen OCT

25

Las formulaciones con la composición presentadas en la Tabla 4 fueron fabricadas preparando, en primer lugar, las soluciones iniciales de OCT(CI) correspondientes en EtOH, mezcla de EtOH:PG o respectivamente agua (según lo descrito en el Ejemplo 1 anterior), seguido por mezclado con los otros componentes hasta que se obtuvieron soluciones homogéneas.

76

Tabla 4. Composición de productos que contienen OCT evaluados en el experimento de liberación in vitro (IVR) acelerada.

Formulación	Ingrediente	OCT(CI)	SPC	GDO	EtOH	PG	Agua
911	(%p)	2,43	43,72	43,79	5,02	5,04	
912	(%p)	2,43	42,08	42,13	6,56	6,81	
913	(%p)	2,43	41,26	41,23	7,51	7,58	
914	(%p)	2,43	45,41	45,60	6,56		
916	(%p)	2,43	33,70	33,73	15,09		15,06
917	(%p)	2,44	38,70	38,68	10,04		10,14
918	(%p)	3,64	33,08	33,07	15,08		15,13
1006	(%p)	2,00	41,48	41,48	7,55		7,49
1007	(%p)	2,00	36,49	36,49	12,50		12,53
1010	(%p)	2,00	38,96	38,95	10,12		9,97

La evaluación de la IVR acelerada de OCT de cada una de las formulaciones presentadas anteriormente se llevó a cabo inyectando aproximadamente 100 mg ($\pm 20\%$) en un frasco de vidrio que contenía 5 mL de mezcla de solución salina tamponada con fosfato: acetonitrilo 85:15 (v/v). Los frascos se sellaron, y se incubaron a temperatura ambiente durante hasta 48 h. El muestreo se llevó a cabo en diferentes puntos en el tiempo desde el inicio del experimento, retirando lentamente 0,2 mL de la fase acuosa, la cual fue recogida directamente en un frasco de polipropileno de HPLC de 0,3 mL. El análisis se llevó a cabo por HPLC–UV utilizando una columna analítica (ACE–5 C18, 50×3.0 mm) con elución de gradiente (fase móvil A: 0,1 % vol. de ácido trifluoracético (TFA) en agua; fase móvil B: 0,1 % vol. en 95% vol. de metanol, 5% vol. de agua) y detección UV a 282 nm.

Los resultados obtenidos son presentados en la Figura 1 (a y b)

Ejemplo 3: Estabilidad de productos que contienen OCT con vs. sin EDTA

Una formulación (tamaño de tanda 110 g) con la composición OCT(CI)/SPC/GDO/EtOH 3,74/43,13/43,13/10,00 (todo en % en peso) se manufacturó disolviendo en primer lugar 4,114 g de OCT(CI) en 11,000 g de EtOH, seguido por adición secuencial de 47,433 g de SPC y 47,433 g de GDO, y mezclando hasta una solución homogénea (91).

Una muestra (G) que contenía 3,37 % en peso de OCT(CI) (aproximadamente 2,98% en peso de base de OCT) mezclando 0,9 g de

formulación 91 con 0,1 mg de una solución que contenía 0,1% en peso de EDTA en agua de grado HPLC.

Una muestra (H) que contenía 3,37% en peso de OCT(CI) se preparó mezclando 0,9 g de formulación 91 con 0,1 mg de agua de grado HPLC.

5 Las muestras se dividieron cada una en dos alícuotas de aproximadamente 0,4 g/frasco; una alícuota /muestra se incubó a 70°C, mientras que la otra se colocó a <-15°C (referencia). Todas las muestras fueron analizadas después de 7 días de incubación en las condiciones antes mencionadas utilizando una HPLC de fase normal (columna analítica
10 LiChrospher Diol 5 µm, 250×3,2 mm) método analítico basado en UV/DAD para cuantificación de OCT y determinación relativa de sustancias relacionadas con OCT. La presencia de EDTA en la fase de agua mejoró considerablemente la estabilidad de OCT en la matriz lipídica, según lo mostrado en los resultados presentados en la Figura 2.

15

Ejemplo 4: Inyectabilidad de productos que contienen OCT

La inyectabilidad es aquí definida como el índice de flujo del fluido evaluado desde una jeringa (especificada por su volumen y diseño) a través de una aguja (especificada por su calibre y longitud de aguja) sometido a una
20 fuerza constante contra presión atmosférica.

Para propósitos de llenado, se prefirió una aguja gruesa, por ej., una aguja de calibre 18. Cuando la jeringa se llenó con la cantidad necesaria de formulación, se intercambió la aguja gruesa por la aguja a ser examinada. Presionando el émbolo con la aguja nueva en su lugar, se eliminó el aire
25 atrapado. Se limpió el exceso de formulación con un pañuelo de papel y se midió el peso inicial (gramos) de la jeringa cargada. Luego, la jeringa se montó en una posición vertical utilizando un pie metálico con soporte y con la aguja mirando para abajo. El fluido descargado fue recogido directamente en un frasco de vidrio.

30 Se colocó una pesa de 20N centrada sobre el émbolo y se inició el cronómetro cuando la pesa y el émbolo se contactaron. Luego se controló el

tiempo para vaciar la jeringa (segundos). Luego del vaciado de la jeringa, se midió su peso final (gramos). Se llevaron a cabo por lo menos dos mediciones repetidas para cada muestra y tipo de aguja.

Se calculó la inyectabilidad mediante el uso de la siguiente ecuación:

5

$$\text{Inyectabilidad} = \frac{(\text{Peso inicial} - \text{Peso final})}{\text{Tiempo de inyección}} \quad \left(\frac{\text{mg}}{\text{s}}\right)$$

La inyectabilidad de diversos productos que contienen OCT se presenta en la Tabla 5.

10

Tabla 5. Inyectabilidad (mg de formulación/es) de productos que contienen OCT a través de agujas de 16 mm de largo de pared delgada de Calibre 23 (Terumo Neolus NN-2316R), pared delgada de 25 C respectiva (Terumo Neolus NN-2516R). Las jeringas empleadas fueron BD 1 mL plast Luer-Lock (#309628).

Formulación	Inyectabilidad (mg/s) a través de aguja de calibre 23	Inyectabilidad (mg/s) a través de aguja de Calibre 25
91	71	25
911	49	17
912	86	38
913	126	49
914	32	12
916	252	109
917	126	49
918	308	115

15

Ejemplo 5: Estudios PK in vivo en ratas

Animales y fuente

20

Se emplearon en los estudios ratas macho SPF Sprague-Dawley (NTAC:SD) de M&B Taconic Europe A/S (Ejby, Dinamarca). Al llegar las ratas tenían 8 a 9 semanas de edad, con un peso corporal en el rango entre 275 y 300 g. Se dio lugar a un período de aclimatación de por lo menos 5 días antes de la dosificación.

Alojamiento

25

Las ratas se guardarán en pares en jaulas de policarbonato transparentes (Macrolon® tipo III; Scanbur BK A/S, Karlslunde, Dinamarca) con un área de piso de 810 cm². Se utilizaron cortes de madera Aspen (Tapvei

Aspen Bedding, Tapvei Oy, Kortteinen, Finlandia) para material de cama. Se utilizaron lana de madera para la construcción de nidos (PM 90 L "Bobyggnadsmaterial", Tapvei) y un trozo de madera ("Gnagpinne medium", Tapvei) como enriquecimiento medioambiental. Dieta para roedor peletizada completa (Labfor R70, Kimstad, Suecia) y agua estaban disponibles *ad libitum*.

Dosificación

Los animales fueron dosificados de acuerdo con el procedimiento operativo estándar interno Camurus (SOP PK12-3). Brevemente, la dosificación se llevó a cabo por inyecciones subcutáneas entre las escápulas bajo anestesia ligera con isoflurano, empleando una jeringa de cierre Luer de 1 ml y una aguja de calibre 23 de 25 mm.

Muestreo de sangre

Las muestras de sangre se recogieron de animales despiertos por sangrado sublingual. Los puntos en el tiempo de muestreo fueron predosis, y 1 hora, 6 horas, 1 día, 2 días, 5 días, 8 días, 14 días, 21 días, 28 días y 35 días después de la dosificación. Se recogió sangre en tubos de ensayo tratados con EDTA (Capiject 3T-MQK, Terumo Medical Corporation), se colocaron en hielo inmediatamente después de la recolección. Luego de la centrifugación (aproximadamente 1500×g, a 5 °C durante 10 min) el plasma fue transferido a tubos de ensayo nuevos y se almacenó por debajo de -70 °C hasta el análisis.

Bioanálisis

Análisis de OCT – Las muestras de plasma se analizaron con el Kit de ELISA S-1275 (Bachem/Peninsula Laboratories) "Octreótida – EIA Kit, Host : Rabbit, High Sensitivity" ["Octreótida – Kit EIA, Huésped: Conejo, Sensibilidad Elevada"], adaptado para análisis de OCT en plasma de EDTA de rata.

Resultados

Los perfiles farmacocinéticos (PK) para las formulaciones 91, 911 y 912 se muestran en la Figura 3.

Ejemplo 6: Manufactura de formulaciones que contienen acetato de leuprólido (leuprorelina - LEU(Ac))

Se prepararon composiciones de leuprólido de acuerdo con la invención con las composiciones según lo indicado en la Tabla 6. Las formulaciones se prepararon disolviendo en primer lugar el LEU(Ac) en los componentes de EtOH, WFI y/o PG, después de lo cual se agregaron consecutivamente los componentes lipídicos, comenzando con SPC y seguido por GDO. Las formulaciones finales se mezclaron sobre una mezcla de agitación a 250-300 rpm hasta que se obtuvieron soluciones líquidas transparentes y homogéneas. Las formulaciones fueron finalmente sometidas a filtración estéril (filtro de PVDF estéril de 0,2 µm de Millipore) bajo una presión de nitrógeno de 2 bar.

Tabla 6. Composición (%p) de formulaciones de acetato de leuprólido (LEU(Ac)).

Formulación#	LEU(Ac)	SPC	DOPC	GDO	EtOH	WFI	PG
49	2,70 ¹⁾	43,65	-	43,65	10,00	-	-
50	2,70 ¹⁾	37,65	-	37,65	12,00	10,00	-
51	1,62 ²⁾	38,19	-	38,19	12,00	10,00	-
52	2,70 ¹⁾	33,65	-	33,65	15,00	15,00	-
53	2,70 ¹⁾	42,15	-	42,15	6,50	-	6,50
54	2,70 ¹⁾	41,15	-	41,15	7,50	-	7,50
55	2,70 ¹⁾	38,65	-	38,65	10,00	-	10,00
56	1,62 ²⁾	41,69	-	41,69	7,50	-	7,50
57	2,70 ¹⁾	-	41,15	41,15	7,50	-	7,50

1) Correspondiente a 25 mg de acetato de leuprólido por cada mL cuando se corrigió para determinar la pureza y contenido del péptido y densidad de las formulaciones.

2) Correspondiente a 15 mg de acetato de leuprólido por cada mL cuando se corrigió para determinar la pureza y contenido de péptido y densidad de las formulaciones.

Ejemplo 7: Manufactura de formulaciones que contienen acetato de triptorelina (TTA) y pamoato de triptorelina (TTP)

Las composiciones de acetato y pamoato de triptorelina de acuerdo con la invención se prepararon con las composiciones según lo indicado en la Tabla 7. Las formulaciones se prepararon mezclando, en primer lugar, el TTA o TTP en los componentes de EtOH y PG, después de lo cual se agregaron consecutivamente los componentes lipídicos, comenzando con SPC y seguido por GDO. Se mezclaron las formulaciones finales en una mesa de agitación a 250-300 rpm hasta que se obtuvieron soluciones líquidas transparentes y homogéneas. Las formulaciones fueron finalmente sometidas a filtración estéril (filtro de PVDF estéril de 0,2 µm de Millipore) bajo presión de nitrógeno de 2 bar.

Tabla 7. Composición (%p) de formulaciones de acetato de triptorelina (TTA) y pamoato de triptorelina (TTP).

Formulación#	TTA	TTP	SPC	GDO	EtOH	PG
58	3,00 ¹⁾	-	41,00	41,00	7,50	7,50
59	3,00 ¹⁾	-	38,50	38,50	10,00	10,00
60	-	3,50 ¹⁾	40,75	40,75	7,50	7,50
61	-	3,50 ¹⁾	38,25	38,25	10,00	10,00

1) Correspondiente a 25 mg de base libre de triptorelina por cada mL cuando se corrigió para determinar la pureza y contenido de péptido y densidad de las formulaciones.

Ejemplo 8: Manufactura de otras formulaciones que contienen cloruro de octreótida (OCT(Cl))

84

Se prepararon composiciones de octreótida de acuerdo con la invención con las composiciones según lo indicado en la Tabla 8. Las formulaciones se prepararon disolviendo, en primer lugar, el OCT(Cl) en los componentes de EtOH, WFI y/o PG, después de lo cual se agregaron consecutivamente los componentes lipídicos, comenzando con SPC y seguido por GDO. Las formulaciones finales se mezclaron sobre una mesa de agitación a 250-300 rpm hasta que se obtuvieron soluciones líquidas transparentes y homogéneas. Las formulaciones fueron finalmente sometidas a filtración estéril (filtro estéril de PVDF de 0,2 µm de Millipore) bajo presión de nitrógeno de 2 bar.

Tabla 8. Composición (%o) de formulaciones de cloruro de octreótida (OCT(Cl)).

Formulación#	OCT(Cl)	SPC	GDO	EtOH	WFI
81 (91)	3,65 ¹⁾	43,18	43,18	10	-
82	2,44 ²⁾	43,78	43,78	10	-
83 (917)	2,44 ²⁾	38,78	38,78	10	10
84	1,46 ³⁾	39,27	39,27	10	10

Correspondiente a ¹⁾ 30 mg, ²⁾ 20 mg, y ³⁾ 12 mg de base libre de octreótida por cada mL cuando se corrigió para determinar la pureza y contenido de péptido y densidad de formulaciones.

Ejemplo 9: Manufactura de formulaciones que contienen acetato de somatostatina 1-14 (SOM(Ac)) y clorhidrato de somatostatina 1-14 (SOM(Cl))

Se prepararon composiciones de acetato de somatostatina (1-14) (SOM(Ac)) y clorhidrato (SOM(Cl)) de acuerdo con la invención con las composiciones según lo indicado en la Tabla 9. La sal clorhidrato, SOM(Cl), se

85

preparó a partir de la sal acetato por medio de un proceso de cromatografía de intercambio iónico seguido por liofilización de la solución peptídica por secado por congelación. Se confirmó el intercambio de contraiones completo por HPLC. Se prepararon las formulaciones mezclando, en primer lugar, los componentes lipídicos, SPC y GDO, con los componentes EtOH y PG, seguido por mezclado sobre una mesa de agitación a 250-300 rpm para formar soluciones lipídicas homogéneas. A la solución lipídica, se agregaron los respectivos polvos de fármaco SOM(Ac) y SOM(Cl) en la cantidad requerida. Las formulaciones finales se mezclaron por rotación de extremo- sobre- extremo a temperatura ambiente hasta que se obtuvieron soluciones líquidas transparentes y homogéneas. Las formulaciones fueron finalmente sometidas a filtración estéril (filtro estéril de PVDF de 0,2 µm de Millipore) bajo una presión de nitrógeno de 2 bar.

Tabla 9. Composición (%p) de formulaciones de acetato de somatostatina 1-14 (SOM(Ac)) y clorhidrato de somatostatina 1-14 (SOM(Cl)).

Formulación#	SOM(Ac)	SOM(Cl)	SPC	GDO	EtOH	PG
9	-	3,00	43,50	43,50	5	5
11	-	4,00	38,00	38,00	10	10
14	3,00	-	38,50	38,50	10	10

Ejemplo 10: Estudios in vivo de formulaciones de leuprólido en ratas

Para aspectos generales, véase el Ejemplo 5. Se llevó a cabo la dosificación de las ratas por inyección subcutánea de las formulaciones 49 y 50, respectivamente (véase la Tabla 6).

25

Muestras de Sangre para Farmacocinética

Se extrajeron muestras de sangre para farmacocinética previo a la dosis, y 1 hora, 4 horas, 10 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 14 días y 21 días después de la dosificación. Los puntos temporales objetivos para el muestreo se calcularon como la diferencia entre el tiempo para el muestreo y el tiempo de la dosificación. Se aceptó una desviación de $\pm 10\%$ del tiempo nominal.

Bioanálisis

El análisis de Leuprólido se llevó a cabo utilizando el kit EIA de alta sensibilidad (Des-Gly10, D-LEU6, Pro-NHEt9)-LHRH (Leuprólido) (S-1174, Bachem/Peninsula Laboratories) adaptado para análisis de LEU en plasma EDTA de rata.

Resultados

Los perfiles farmacocinéticos (PK) para las formulaciones 49 y 50 se muestran en la Figura 4.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma cómo la misma ha de ser llevada a la práctica se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

5

- 1) Una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:
 - a) 20-80 % en peso de por lo menos un diacilglicerol y/o un tocoferol;
 - b) 20-80 % en peso de por lo menos una fosfatidilcolina (PC);
 - c) 5-20 % en peso de por lo menos un solvente mono-alcohólico

10 orgánico, biocompatible;

- d) hasta 20 % en peso de solvente polar
- e) por lo menos un agente activo peptídico;
- f) opcionalmente por lo menos un antioxidante;

donde la relación de componentes a:b está dentro del rango 40:60 a 54:46;

15 donde la preformulación forma, o es capaz de formar, por lo menos una estructura de fase cristalina líquida luego del contacto con fluido acuoso en exceso.

2) Una preformulación de acuerdo con lo reivindicado en la reivindicación 1 donde el componente a) comprende dioleato de glicerol (GDO).

20 3) Una preformulación de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 donde el componente b) comprende PC de soja.

4) Una preformulación de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde el componente c) comprende etanol, propanol, isopropanol o las mezclas de los mismos, preferentemente etanol.

25 5) Una preformulación de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde el componente d) comprende agua o propilenglicol o mezclas de los mismos y preferentemente comprende por lo menos 2% de agua.

6) Una preformulación de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde el agente activo peptídico comprende por lo menos un análogo de somatostatina seleccionado entre somatostatina 14, somatostatina 28, 30 octreótida, lanreótida, pasireótida y vaporeótida.

7) Una preformulación de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde el antioxidante es ácido ascórbico, EDTA o ácido cítrico, preferentemente EDTA.

8) Una preformulación de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las
5 reivindicaciones 1 a 7 donde dicha preformulación excluye agentes de fragmentación, particularmente óxidos de polietileno tal como P80.

9) Una preformulación de acuerdo con lo reivindicado en las reivindicaciones 1 a 8 donde el componente a) está presente en un nivel de 30-40% en peso.

10 10) Una preformulación de acuerdo con lo reivindicado en las reivindicaciones 1 a 9 donde el componente b) está presente en un nivel de 30-40% en peso.

11) Una preformulación de acuerdo con lo reivindicado en las reivindicaciones 1 a 10 donde el componente c) está presente en un nivel de 5-18 %
15 en peso, preferentemente 8-15 % en peso.

12) Una preformulación de acuerdo con lo reivindicado en las reivindicaciones 1 a 11 donde el componente d) está presente en un nivel de 1,2 a 20% en peso, preferentemente de 5 a 20% en peso, más preferentemente 5-18 % en peso, con máxima preferencia de 8-15% en peso.

20 13) Una preformulación de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 donde la relación de componentes a:b está dentro del rango entre 45:55 y 54:46.

14) Una preformulación de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 donde la relación de componentes c:d está preferentemente
25 dentro del rango entre 40:60 y 70:30.

15) Una preformulación de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde la relación de componentes d:f está dentro del rango entre 1:50 y 1:1500.

16) Una preformulación de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las
30 reivindicaciones 1 a 15 donde dicha preformulación tiene una estructura de fase L₂.

20

17) Una preformulación de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 que comprende por lo menos una formulación seleccionada entre aquellas enlistadas en las Tablas 1-3.

18) Una preformulación de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las
5 reivindicaciones 1 a 17, excluyendo las siguientes preformulaciones:

Formulación	GLP-1 / % en peso	PC / % en peso	GDO3 / % en peso	EtOH / % en peso	H ₂ O / % en peso
Excl-K	0,5	35,775	43,725	10	10
Excl-L	1,0	35,55	43,45	10	10
Excl-M	2,0	37,35	45,65	5	10
Excl-N	2,0	32,85	40,15	10	15
Excl-O	2,0	30,4	45,6	10	12
Excl-P	3,0	30	45	10	12
Excl-Q	3,0	31,875	43,125	10	12
Excl-R	3,0	32,4	39,6	10	15
Excl-T	2,0*	32,85	40,15	10	15
Excl-U	2,0*	30,4	45,6	10	12

donde EtOH es etanol, PC es fosfatidilcolina de soja LIPOID S100 o
fosfatidilcolina de huevo LIPOID E 80 (marcado con *) y GDO es dioleato de glicerol
10 que tiene calidad (de acuerdo con AC) como sigue:

Calidad GDO (de acuerdo con AC)	Monoglicéridos	Diglicéridos	Triglicéridos
GDO3	0,5%	95,3%	4,0%

19) Un proceso para la formación de una preformulación adecuada para la
administración de un agente bioactivo peptídico a un sujeto (preferentemente
mamífero), comprendiendo dicho proceso formar una mezcla de baja viscosidad de:

- 15 a) 20-80% en peso de por lo menos un diacilglicerol y/o un tocoferol;
- b) 20-80% en peso de por lo menos una fosfatidilcolina (PC);
- c) 5-20% en peso de por lo menos un solvente mono-alcohólico orgánico,
biocompatible;
- d) hasta 20% en peso de un solvente polar
- 20 e) por lo menos un agente activo peptídico;
- f) opcionalmente por lo menos un antioxidante;

donde la relación de componentes a:b está dentro del rango entre 40:60 y 54:46;

y disolver o dispersar por lo menos un agente activo peptídico (preferentemente un análogo de somatostatina) en la mezcla de baja viscosidad, o en por lo menos uno de los componentes a), b), c), d) y opcionalmente f) antes de formar la mezcla de baja viscosidad.

20) El proceso según lo definido en la reivindicación 19 donde la preformulación formada es una preformulación según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

10 21) El uso de una mezcla de baja viscosidad de:

- a) 20-80% en peso de por lo menos un diacilglicerol y/o un tocoferol;
- b) 20-80% en peso de por lo menos una fosfatidilcolina (PC);
- c) 5-20% en peso de por lo menos un solvente mono-alcohólico orgánico, biocompatible;

- 15 d) hasta 20% en peso de solvente polar
- e) por lo menos un agente activo peptídico;
- f) opcionalmente por lo menos un antioxidante;

donde la relación de componentes a:b está dentro del rango entre 40:60 y 54:46;

20 en la manufactura de una preformulación para utilizar en la administración sostenida de dicho agente activo peptídico.

22) El uso de acuerdo con lo reivindicado en la reivindicación 21 donde la mezcla de baja viscosidad es según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18.

25 23) Un método de tratamiento cosmético de un sujeto mamífero humano o no humano que comprende la administración a dicho sujeto de una preformulación de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

24) El método de acuerdo con la reivindicación 23 para el tratamiento de un sujeto mamífero humano o no humano que lo necesita para combatir por lo menos una afección seleccionada entre acromegalia, cánceres, carcinomas, melanomas, tumores que expresan por lo menos un receptor de somatostatina, tumores sst(2)-

positivos, tumores sst(5)-positivos, cánceres de próstata, tumores neuroendocrinos gastro-entero-pancreáticos (GEP NE), tumores carcinoides, insulinomas, gastrinomas, tumores peptídicos intestinales vasoactivos (VIP) y glucagonomas, hormona del crecimiento elevada (GH), factor I del crecimiento tipo insulina elevado (IGF-I), sangrado de várices (especialmente esofágico), problemas gastrointestinales inducidos por quimioterapia (tal como diarrea), linforrea, retinopatía diabética, enfermedad ocular tiroidea, obesidad, pancreatitis, y afecciones relacionadas.

25) Un método de tratamiento cosmético de un sujeto mamífero humano o no humano que comprende administrar a dicho sujeto una preformulación según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

26) Uso de:

- a) 20-80% en peso de por lo menos un diacilglicerol y/o un tocoferol;
- b) 20-80% en peso de por lo menos una fosfatidilcolina (PC);
- c) 5-20% en peso de por lo menos un solvente mono-alcohólico orgánico,
- d) hasta 20 % en peso de solvente polar
- e) por lo menos un agente activo peptídico;
- f) opcionalmente por lo menos un antioxidante;

donde la relación de componentes a:b está dentro del rango entre 40:60 y 54:46;

en la manufactura de un medicamento de preformulación de baja viscosidad para utilizar en la formación in vivo de una composición de liberación lenta y prolongada ("depot") para el tratamiento de por lo menos una afección seleccionada entre acromegalia, cánceres, carcinomas, melanomas, tumores que expresan por lo menos un receptor de somatostatina, tumores sst(2)-positivos, tumores sst(5)-positivos, cánceres de próstata, tumores neuroendocrinos gastro-entero-pancreáticos (GEP NE), tumores carcinoides, insulinomas, gastrinomas, tumores peptídicos intestinales vasoactivos (VIP) y glucagonomas, hormona del crecimiento elevada (GH), factor I del crecimiento tipo insulina elevado (IGF-I), sangrado de várices (especialmente esofágico), problemas gastrointestinales inducidos por

q3

quimioterapia (tal como diarrea), linforrea, retinopatía diabética, enfermedad ocular tiroidea, obesidad, pancreatitis, y afecciones relacionadas.

27) El uso de acuerdo con la reivindicación 26 donde la preformulación empleada es una preformulación según lo definido en cualquiera de las
5 reivindicaciones 1 a 18.

28) Un dispositivo de administración precargado que contiene una preformulación de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

29) Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 28 donde dicha
10 preformulación entrega una dosificación en el rango de 1 a 10 mg/semana.

30) Un kit que comprende un dispositivo de administración de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 28 a 29.

31) Una preformulación según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para utilizar en un método según lo reivindicado en la
15 reivindicación 24.

32) Uso de un solvente polar en una mezcla de baja viscosidad que comprende:

- a) 20–80% en peso de por lo menos un diacilglicerol y/o un tocoferol;
- b) 20–80% en peso de por lo menos una fosfatidilcolina (PC);
- 20 c) 5–20% en peso de por lo menos un solvente mono-alcohólico orgánico, biocompatible;
- e) por lo menos un agente activo peptídico;
- f) opcionalmente por lo menos un antioxidante;

para reducir la incomodidad luego de la inyección, disminuir la viscosidad y/o
25 mejorar el perfil de liberación, sin afectar negativamente el perfil de liberación.

p de: CAMURUS AB

as

RESUMEN

La presente invención se refiere a composiciones que forman una mezcla de baja viscosidad de:

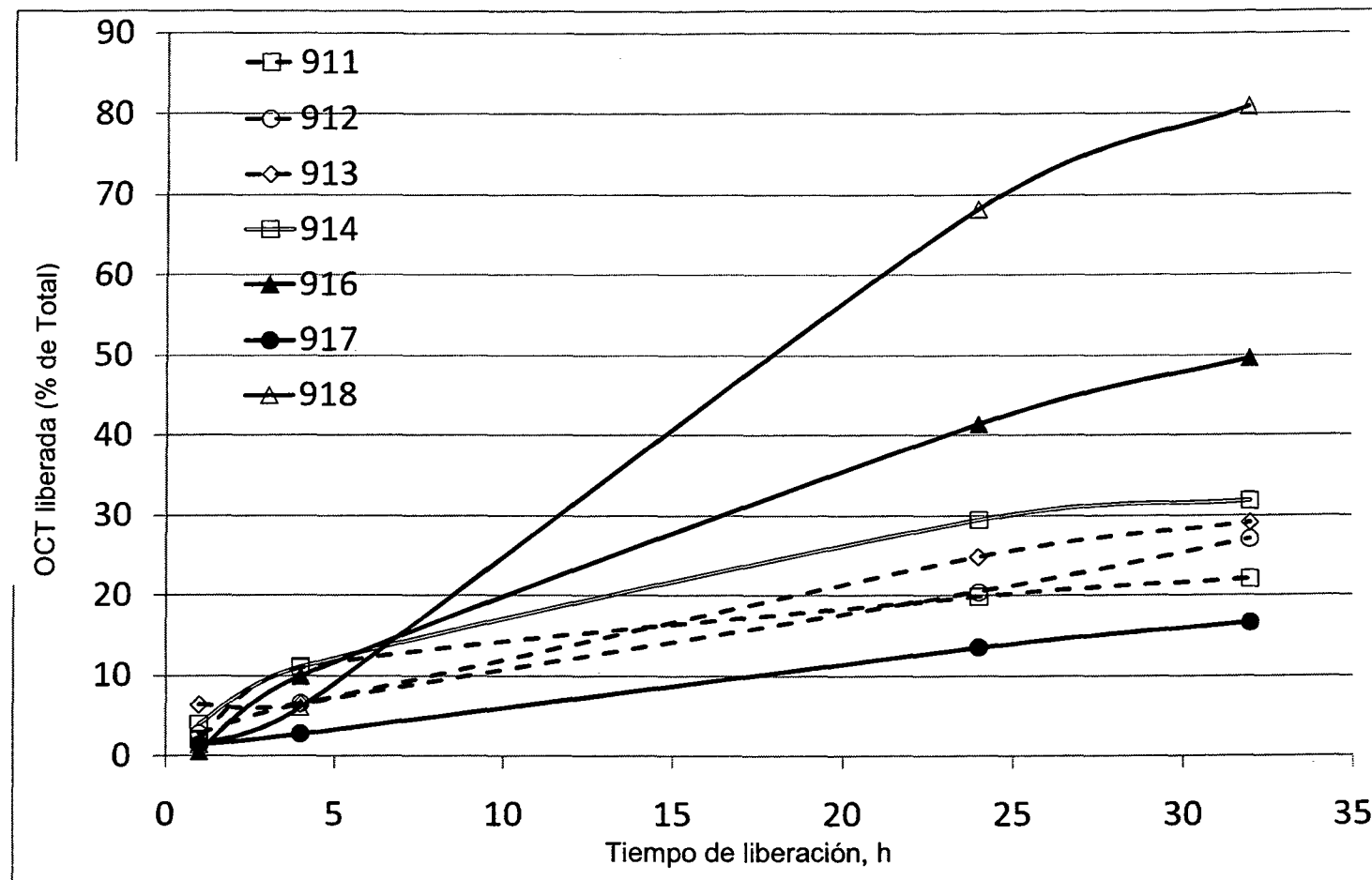
- a) 20-80% en peso de por lo menos un diacilglicerol y/o un tocoferol;
- 5 b) 20-80% en peso de por lo menos una fosfatidilcolina (PC);
- c) 5-20% en peso de por lo menos un solvente mono-alcohólico orgánico, biocompatible;
- d) hasta 20% en peso de solvente polar
- e) por lo menos un agente activo peptídico;
- 10 f) opcionalmente por lo menos un antioxidante;

donde la relación de componentes a:b está dentro del rango entre 40:60 y 54:46;

donde la preformulación forma, o es capaz de formar, por lo menos una estructura de fase cristalina líquida luego del contacto con fluido acuoso en exceso.

- 15 La invención se refiere además a métodos de tratamiento que comprenden la administración de ese tipo de composiciones, y se refiere a dispositivos y kits de administración precargados que contienen las formulaciones.

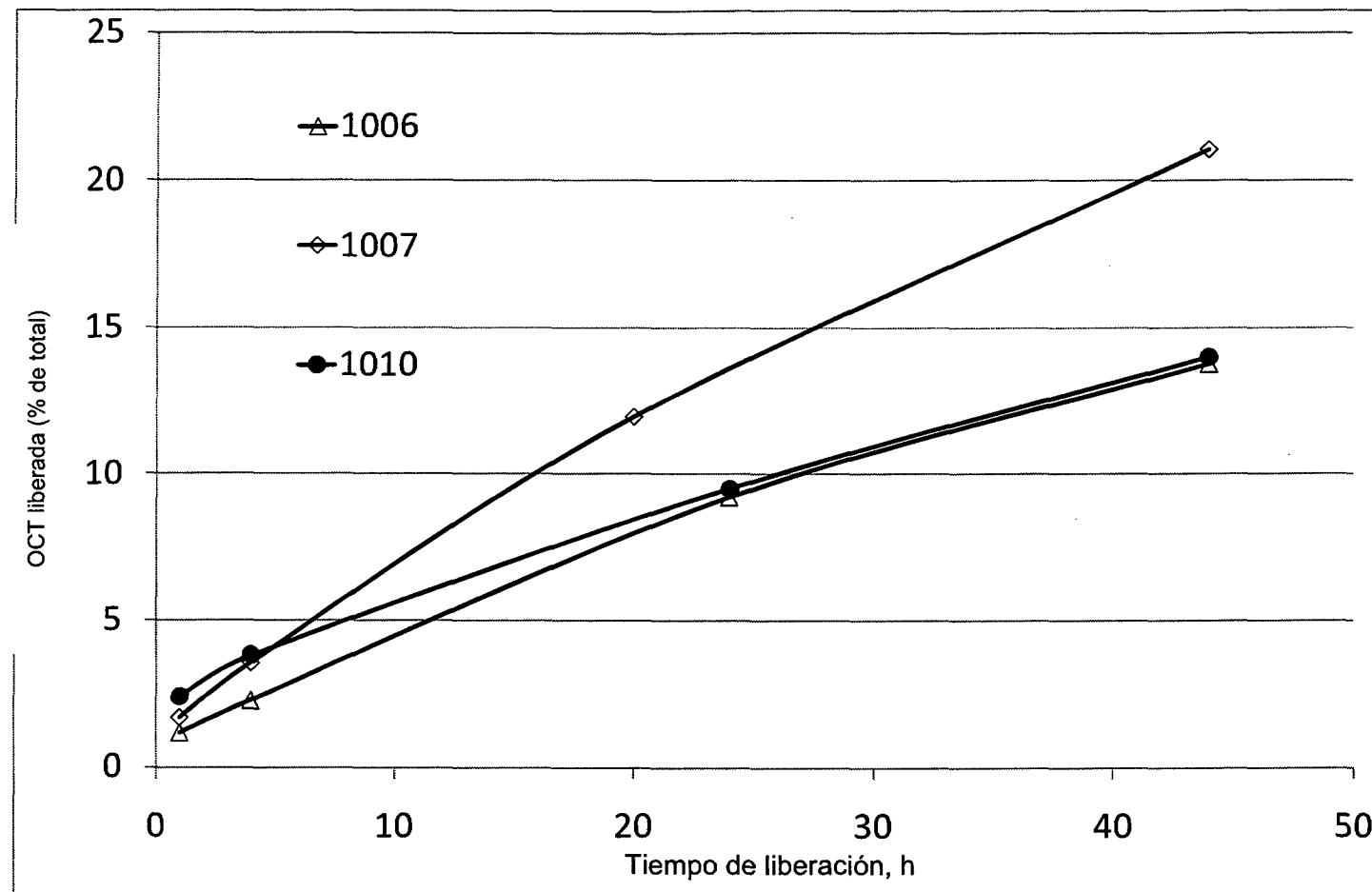
20



Perfil de IVR de las formulaciones 911 a 918.

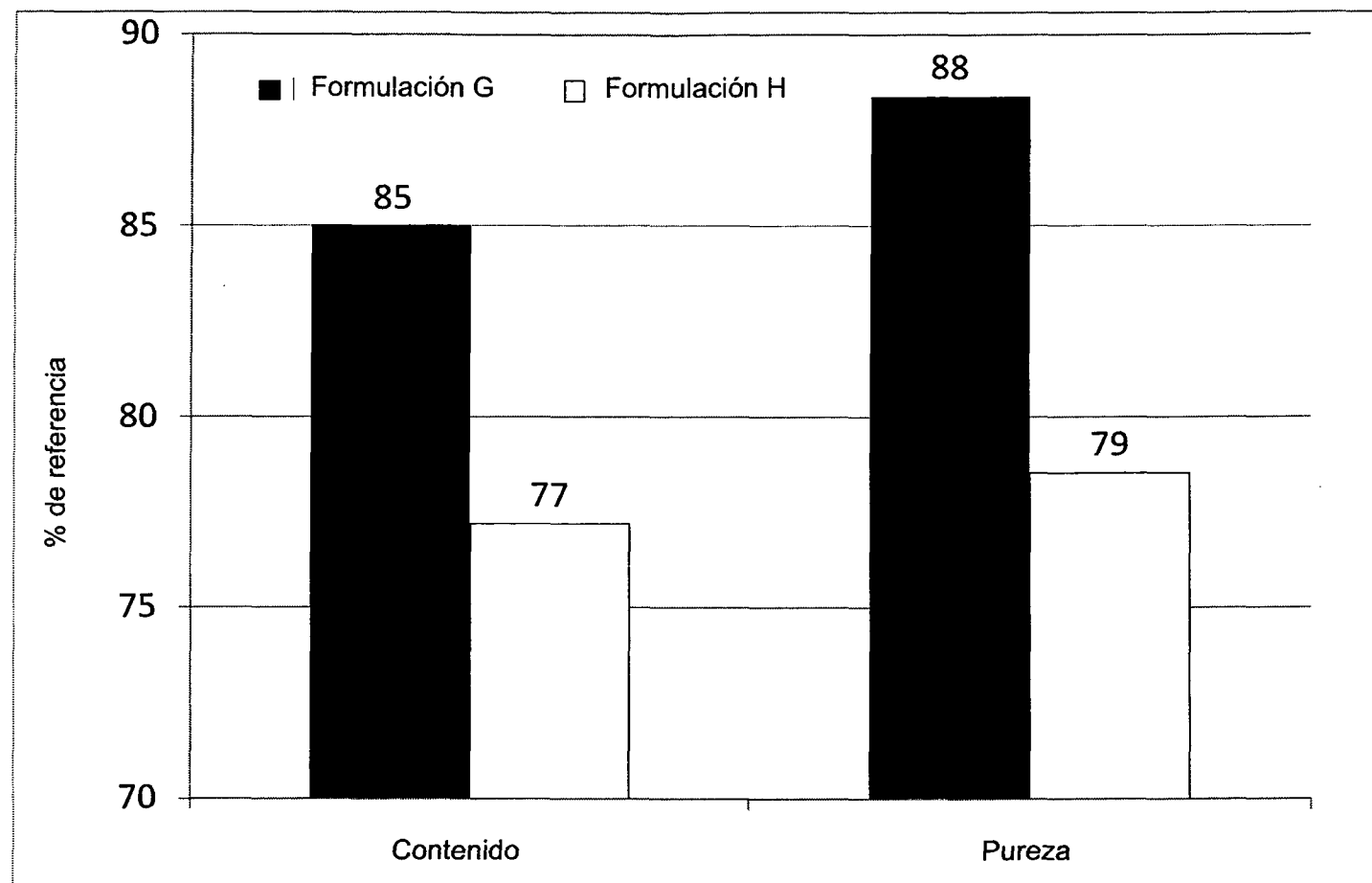
FIG. 1 A

46



Perfil de IVR de las formulaciones 1006, 1007, y 1010.

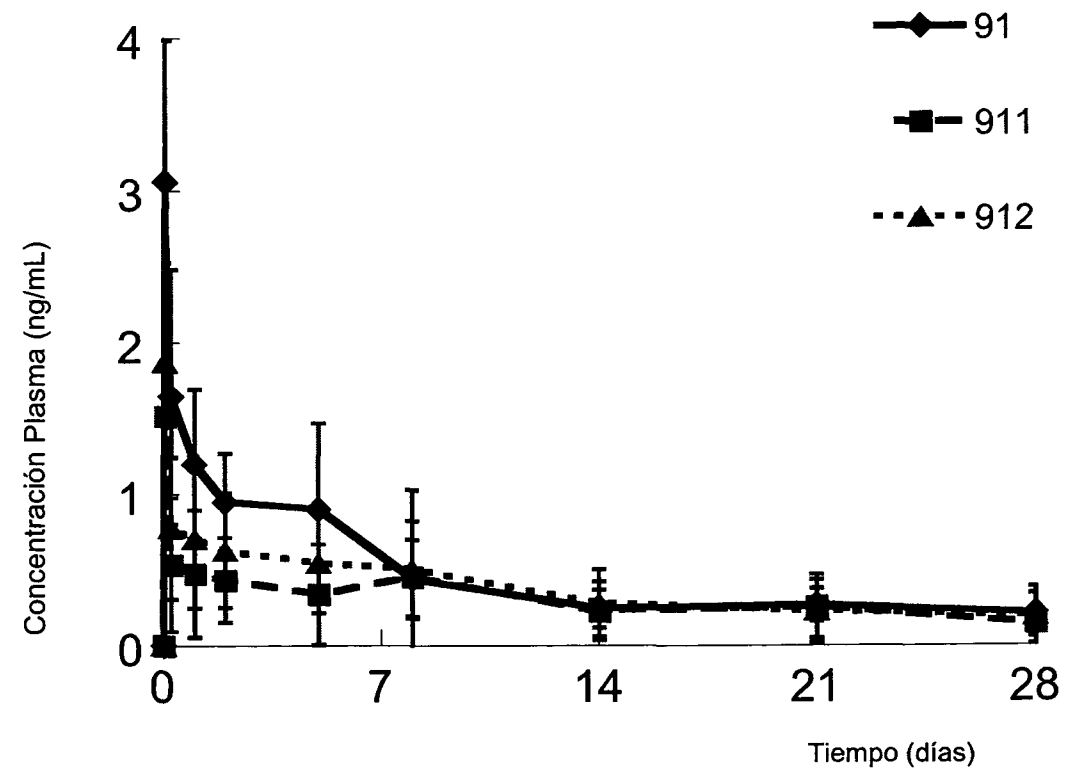
FIG. 1 B



Contenido Peptídico y Pureza luego de almacenamiento de las formulaciones G y H durante 7 días a 70°C.

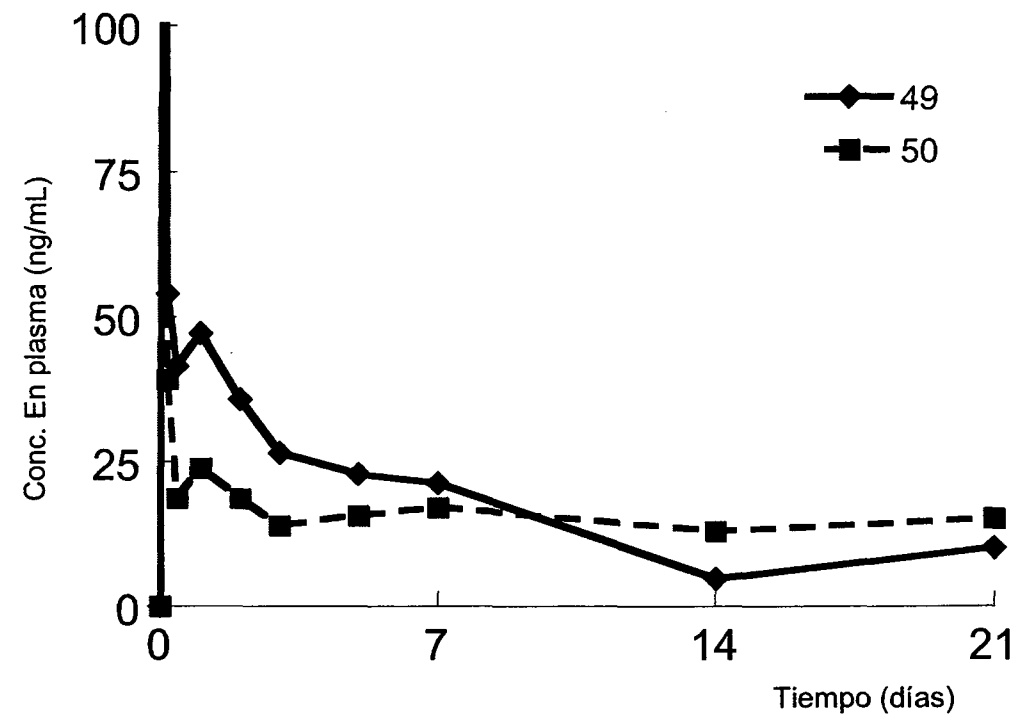
FIG. 2

22



PK-11-413, normalizado según dosis

FIG. 3



PK-11-425, concentración plasmática de leuprolida versus tiempo durante 21 días para las formulaciones 49 y 50, respectivamente.

FIG. 4



No. 13-297046- -00000-0000

Fecha: 2013-12-20 08:53:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

ADA

PATENTE DE INVENCION

☐

MODELO DE UTILIDAD

☐

Art 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa

☐

Incompleta

☐

PATENTE DE INVENCION PCT

☒

MODELO DE UTILIDAD PCT

☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa

☒

Incompleta

☐

DISEÑO INDUSTRIAL

☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐

ESQUEMA DE TRAZADO

☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 132124

Bogotá D.C., Diciembre 20 de 2013 - 08:45:45

RECIBIDO DE : TRIANA URIBE & MICHELSEN LTDA

NI 830.001.432

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	616171544	19/12/2013	1.906.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
22	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	660.000.00
				<u>\$660.000.00</u>
				=====

SON: **SEISCIENTOS SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-297046- -00000-0000

Fecha: 2013-12-20 08:53:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Diciembre 20 de 2013 - 08:45:45

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 132123

Bogotá D.C., Diciembre 20 de 2013 - 08:45:45

RECIBIDO DE : TRIANA URIBE & MICHELSEN LTDA

NI 830.001.432

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	616171544	19/12/2013	1.906.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-297046-00000-0000

Fecha: 2013-12-20 08:53:08

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR

Eve: 378 FASE NACIONAL I

Folios: 102

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Diciembre 20 de 2013 - 08:45:45