



No. 14-142113- -00000-0000

Fecha: 2014-07-02 15:50:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO Formulaciones Peptídicas
Robustas de liberación
controlada

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE Camurus Ab.

DOMICILIO Suecia

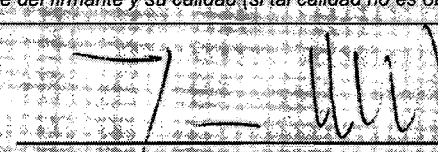
74. APODERADO Juan Carlos Uribe R.

22. BOGOTÁ, D. C., Julio 2 / 2014

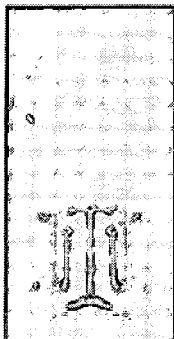
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-142113- -00000-0000 Fecha: 2014-07-02 15:50:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 140	ación
---	--	-------

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/ EP2012/073841	Fecha 28/11/2012
Publicación Internacional No.		WO 2013/083459 A1	Fecha 13/06/2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
FORMULACIONES PEPTÍDICAS ROBUSTAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 9/107 (2006.01) A61K 47/24 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01) A61K 9/127 (2006.01) A61K 47/14 (2006.01) A61K 38/31 (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
TIBERG		FREDRIK	SUECIA
JOHNSSON		MARKUS	SUECIA
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
SUECIA			LUND
SUECIA			LUND
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 ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	CÓDIGO PAÍS USA	(31) NÚMERO 61/566,851	(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 05/12/2011
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
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. ☐ 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			
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. ☐ 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			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente. ☐ 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			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios: 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 47 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.		9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del invento al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ 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.		

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



2193

TRIANA, URIBE & MICHELSEN

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

HAKAN HAKANSON

in representation of CAMURUS AB

domiciled in Ideon, Gamma 1 Sölvegatan 41
SE-223 70 Lund
Sweden

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint **FERNANDO TRIANA**, tpa. No. 45.265 c.c. No. 79.154.036; **LAURA MICHELSEN**, tpa. No. 67.897 c.c. No. 39.783.287; **JUAN CARLOS URIBE**, tpa. No. 54.493 c.c. No. 79.159.313 and **JUAN PABLO TRIANA**, tpa. No. 63.077 c.c. No. 79.487.222; domiciled at Calle 93 B No. 12-48 P. 4, Bogotá, D.C., Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second or third alternate representative is to replace the first or second one, or when the second or third is to replace the principal one. In such cases, the principal representative, shall state his intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia,

REPRESENTACIÓN Y PODER

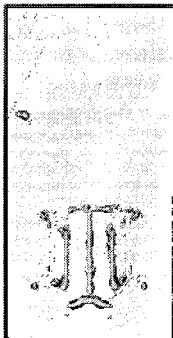
Yo (nosotros), abajo suscrito(s)

HAKAN HAKANSON

en representación de CAMURUS AB

domiciliado(s) en IDEON, GAMMA 1
Sölvegatan 41 SE-223 70 LUND
SUECIA

por el presente nombro (nombramos) a **FERNANDO TRIANA**, tpa. No. 45.265 c.c. No. 79.154.036; **LAURA MICHELSEN**, tpa. No. 67.897 c.c. No. 39.783.287; **JUAN CARLOS URIBE**, tpa. No. 54.493 c.c. No. 79.159.313 y **JUAN PABLO TRIANA**, tpa. No. 63.077 c.c. No. 79.487.222; domiciliados en la Calle 93 B No. 12-48 P. 4, Bogotá, D.C., Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1ro. del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquel. La misma regla se aplicará cuando el segundo y tercer representantes suplentes hayan de reemplazar al primero, al segundo o al principal. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, o tercer suplente en su caso, o todos ellos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia,



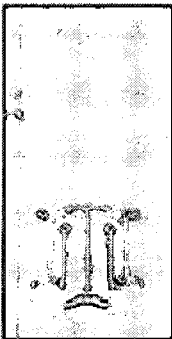
TRIANA, URIBE & MICHELSEN

or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in cases of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second or third alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second or third alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first or second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, I (we) grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) intellectual property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before national and/or international arbitration tribunals in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, layout-designs of integrated circuits, utility models and industrial designs; the registration of marks and trade slogans; the deposit of commercial names and trade emblems; the obtainment of the declaration and authorization of denominations of origin; renewal, payment of the annuity fees, assignment, license, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of commercialization agreements and licenses of use of the above rights; b) Protection of trade secrets; c) Obtainment of plant variety protection; d) Obtainment of functioning licenses, health registrations and sale licenses and any other petition before the sanitary or administrative authorities; e) Actions against protection to the consumers, restrictive commercial practices and competence promotion;

o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo o tercer suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero o segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad intelectual y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo(amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento nacionales y/o internacionales en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, de los esquemas de trazado de circuitos integrados, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas y de lemas comerciales; el depósito de nombres comerciales y enseññas; la obtención de la declaración y de la autorización de denominaciones de origen; su renovación, pago de anualidades de mantenimiento, traspaso, licencia, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de acuerdos de comercialización y de licencias de uso de esos derechos; b) Protección de secretos empresariales c) Obtención de la protección para variedades vegetales; d) Obtención y tramitación de todo lo relacionado con licencias de funcionamiento, registros sanitarios, licencias de venta y cualquier otra petición ante las autoridades sanitarias o



TRIANA, URIBE & MICHELSEN

f) Obtainment of copyright registrations for any type of artistic, literary, scientific, musical, video, films, video games, choreography works, software or any other production in the artistic, scientific or literary fields capable of being reproduced or expressed by any means known now or in the future; Registration of agreements related with the execution or transfer of intellectual property rights; Obtention of reduced postal tariff; g) Registration of domain names; their renewal, assignment, change of name, change of domicile, cancellation and any other acts related with their management. h) Actions of repossession, of opposition, cancellation, nullity, infringement of rights, preventive injunction, custom procedures, writ of mandamus, unfair competition, granting of licenses; and in general the civil, constitutional, criminal and administrative suits relating to all those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, execute license agreements, settlement agreements, assignment agreements, file extraordinary remedies such as nullification and/or revision and/or supplication of court decisions, conciliate, admit the facts of the case, to bid in public auction and allocate on behalf of an existing credit, desist, cancel, assign, receive, resign, notify and ratify acts done by representatives without a Power of Attorney.

administrativas; e) Acciones por protección al consumidor, por prácticas comerciales restrictivas y promoción de la competencia; f) Obtención del registro del derecho de autor para cualquier tipo de obra artística, literaria, científica, musical, videográfica, cinematográfica, coreográficas, soporte lógico o cualquier otra producción, en el campo artístico, científico, o literario capaz de ser reproducido o expresado por cualquier medio conocido ahora o por conocer en el futuro; Registro de contratos relacionados con la ejecución o transferencia de derechos intelectuales; Obtención de tarifa postal reducida; g) Registro de nombres de dominio, su renovación, traspaso, cambio de nombre, cambio de domicilio, cancelación y demás actos relacionados con su administración. h) Las acciones reivindicatorias, de oposición, de cancelación, de nulidad, de infracción de derechos, de medidas cautelares, de medidas en frontera, de tutela, de competencia desleal, de concesión de licencias y en general los procesos civiles, constitucionales, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con todos estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, suscribir contratos de licencia, contratos de transacción, contratos de cesión, presentar recursos extraordinarios de casación y/o revisión y/o suplica, conciliar, admitir los hechos del proceso, rematar o licitar por cuenta del crédito, desistir, cancelar, ceder, recibir, renunciar, notificarse y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Given and Signed this/Dado y firmado hoy

in/en

Signature/Firma

Håkan Håkanson
LEGAL REPRESENTATIVE OF CAMURUS AB
REPRESENTANTE LEGAL DE CAMURUS AB

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



WIPO | PCT



(10) International Publication Number
WO 2013/083459 A1

(43) International Publication Date
13 June 2013 (13.06.2013)

(51) International Patent Classification:

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

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/073841

(22) International Filing Date:

28 November 2012 (28.11.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/566,851 5 December 2011 (05.12.2011) US

(71) Applicant: CAMURUS AB [SE/SE]; Ideon, Gamma 1, Sölvegatan 41, SE-223 70 Lund (SE).

(72) Inventors: TIBERG, Fredrik; Camurus AB, Ideon, Gamma 1, Sölvegatan 41, SE-223 70 Lund (SE). JOHNSON, Markus; Camurus AB, 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, BN, 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, PA, 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))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: ROBUST CONTROLLED-RELEASE PEPTIDE FORMULATIONS

(57) Abstract: The present invention relates to compositions forming a low viscosity mixture of: a. 25-55 wt.% of at least one diacyl glycerol and/or at least one tocopherol; b. 25-55 wt.% of at least one phospholipid component comprising phospholipids having i. polar head groups comprising more than 50% phosphatidyl ethanolamine, and ii. two acyl chains each independently having 16 to 20 carbons wherein at least one acyl chain has at least one unsaturation in the carbon chain, and there are no more than four unsaturations over two carbon chains; c. 5-25 wt.% of at least one biocompatible, oxygen containing, low viscosity organic solvent; wherein 0.1-10 wt.% of at least one peptide active agent comprising at least one somatostatin receptor agonist is dissolved or dispersed in the low viscosity mixture; and wherein the pre-formulation forms, or is capable of forming, at least one non-lamellar liquid crystalline phase structure upon contact with an 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.

WO 2013/083459 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/073841

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/107 A61K47/10 A61K47/14 A61K47/24 A61K9/127
A61K38/31

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, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/117830 A1 (CAMURUS AB [SE]; THURESSON KRISTER [SE]; TIBERG FREDRIK [SE]; JOHANSSO) 15 December 2005 (2005-12-15) cited in the application the whole document page 1, line 3 - line 8 page 5, line 16 - page 6, line 11 page 8, line 4 - line 15 page 17, line 8 - line 18 page 24, line 35 - page 25, line 8 examples 1,18,34,45 claims 1-37 ----- -/--	1-10, 12-14, 16-47

☒ 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

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 April 2013

Date of mailing of the international search report

25/04/2013

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

Marchand, Petra

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/073841

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATEL NILESH ET AL: "Phospholipid-based microemulsions suitable for use in foods", October 2006 (2006-10), JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, VOL. 54, NR. 20, PAGE(S) 7817-7824, XP002694612, ISSN: 0021-8561 the whole document abstract page 7818, left-hand column, last paragraph - right-hand column, paragraph 1 figures 1-7	1-47
X	----- WO 2006/075124 A1 (CAMURUS AB [SE]; GODDARD CHRISTOPHER [GB]; JOABSSON FREDRIK [SE]; JOHN) 20 July 2006 (2006-07-20) the whole document page 1, line 3 - line 8 page 9, line 14 - line 23 page 15, line 25 - line 33 table 2 examples 1-10 claims 1-45	1-10, 12-14, 16-47
A	----- LAMBERTS S W J ET AL: "New somatostatin analogs: Will they fulfil old promises?", EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY,, vol. 146, no. 5, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 701-705, XP002467603, ISSN: 0804-4643, DOI: 10.1530/EJE.0.1460701 the whole document page 703, left-hand column, line 8 - line 31 -----	1-47

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/073841

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005117830	A1	15-12-2005	AT 401054 T 15-08-2008
		AU 2005249274 A1	15-12-2005
		AU 2010202794 A1	22-07-2010
		BR PI0511807 A	15-01-2008
		CA 2569513 A1	15-12-2005
		CN 102008728 A	13-04-2011
		DK 1768650 T3	29-09-2008
		EP 1768650 A1	04-04-2007
		ES 2309766 T3	16-12-2008
		IL 179815 A	28-04-2011
		JP 5127449 B2	23-01-2013
		JP 2008501676 A	24-01-2008
		KR 20070046815 A	03-05-2007
		NZ 551990 A	28-01-2011
		SG 173326 A1	29-08-2011
		US 2007265190 A1	15-11-2007
		US 2008085263 A1	10-04-2008
		US 2012269772 A1	25-10-2012
		WO 2005117830 A1	15-12-2005

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

Formulaciones peptídicas robustas de liberación controlada

CAMPO

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

Antecedentes

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

Algunos agentes bioactivos tienen una prolongada vida media

biológica y/o una ventana funcional amplia y por lo tanto pueden administrarse ocasionalmente, manteniendo una concentración biológica funcional durante un período de tiempo (por ejemplo, de 6 horas a algunos días). En otros
5 casos, la tasa de compensación es alta y/o la ventana funcional es estrecha y por lo tanto, se necesitan dosis de menor cantidad para mantener una concentración biológica dentro de esta ventana regular (o incluso continua). Esto puede ser particularmente difícil cuando son convenientes las
10 vías de administración no orales (por ejemplo, la administración parenteral). Además, en algunas circunstancias, como en la colocación de implantes (por ejemplo, prótesis articulares o implantes orales) el área de acción deseada puede no mantenerse accesible para la
15 administración reiterada. En tales casos, una administración única debe proporcionar un agente activo a un nivel terapéutico durante todo el período durante el cual la actividad es necesaria.

20 Además, la actividad sostenida es importante en situaciones donde se proporciona un relajante físico o una propiedad aislante por medio de una formulación. En dichas circunstancias, el efecto biológico se puede proporcionar por ejemplo, por medio de la separación de un tejido biológico a
25 partir de algunos agentes o ambientes indeseables o por medio del suministro de una interfaz relajante entre el tejido y su entorno. Cuando las composiciones proporcionan dicha propiedad aislante o interfacial, ya sea que incluyan un agente activo tipo "fármaco" o no, es una ventaja si la

composición es suficientemente permanente para permitir un período razonable entre las administraciones.

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

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

Existe un enorme robustez en el uso de péptidos (incluidas las proteínas) para tratar varios estados de enfermedad, así como la profilaxis y el mejoramiento de la salud general y del bienestar de los sujetos. Sin embargo, el rendimiento de los agentes peptídicos administrados está limitado generalmente por su baja biodisponibilidad, que a su vez es causada por la rápida degradación de los péptidos y las proteínas en los fluidos biológicos. Esto aumenta la dosis que debe administrarse y en muchos casos restringe las vías

eficaces de administración. Estos efectos son exacerbados por la permeabilidad a menudo limitada de los péptidos y las proteínas a lo largo de las membranas biológicas.

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

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

15
convencionales.

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

Los péptidos se pueden administrar mediante sistemas tal como el sistema de administración Alkermes Medisorb® que consiste en microesferas de polímeros biodegradables. Dichas

formulaciones de microesferas de polímero deben administrarse por lo general por medio de una aguja de tamaño ajustable, típicamente de calibre 20 o mayor. Esto es necesario como resultado de la naturaleza de los sistemas de dosificación polimérica utilizados, que son típicamente suspensiones poliméricas.

Evidentemente, sería una ventaja proporcionar un sistema de baja viscosidad, tal como una solución homogénea, una dispersión de partículas finas, o fase L_2 , que podría administrarse fácilmente a través de una aguja estrecha, disminuyendo de esta manera la incomodidad del paciente durante el procedimiento. Esta facilidad de administración es particularmente significativa cuando los pacientes utilizan el régimen de autoadministración y pueden estar autoadministrándose ya varias veces por día. Proporcionar una formulación sostenida con una duración de unos pocos días, pero que sea lo suficientemente compleja de administrar como para requerir el tratamiento de un profesional de la salud, no será ventajosa para todos los pacientes que precisen una administración diaria o de dos veces al día, y será probablemente más costosa. Proporcionar una formulación que proporcione una duración lo suficientemente larga para justificar una visita a un profesional de la salud para su administración y/o una preparación que pueda ser autoadministrada, y reducir el tiempo de preparación de los profesionales de la salud o los pacientes antes de la administración propiamente dicha, son todos asuntos importantes.

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

Una clase de hormona peptídica que se beneficia de una concentración *in vivo* estable con una "liberación abrupta baja" son los agonistas del receptor de somatostatina, tal como pasireotida (SOM230). Los análisis *in vivo* sugieren que estos péptidos son particularmente beneficiosos cuando se

mantienen a una concentración en plasma estable y, como una hormona reguladora, la somatostatina y sus análogos probablemente se beneficiarán particularmente de un nivel en plasma estable. Esto no solamente sugiere que una composición de depósito sería una ventaja para evitar "picos" en la concentración luego de la administración y/o dosificación diaria repetida, sino que además dicha composición de depósito debería tener un perfil de liberación lo más plano posible durante el período terapéutico.

10

Las formulaciones de liberación controlada se generan típicamente a partir de polímeros biocompatibles en la forma de, por ejemplo, implantes o perlas inyectables. La formulación más importante en la actualidad de pasireotida, por ejemplo (pasireotide LAR), comprende micropartículas de poli(D,L-láctido-co-glicólido). Existe una formulación correspondiente para la octreotida. Las formulaciones de microesferas de polímero deben administrarse, por lo general, a través de una aguja de tamaño ajustable, típicamente de calibre 20 o mayor. Esto es necesario como resultado de la naturaleza de los sistemas de dosificación polimérica utilizados, que son típicamente suspensiones poliméricas. Sería una ventaja proporcionar un sistema de baja viscosidad, tal como una solución homogénea, una dispersión de partículas finas, o fase L_2 , que podría administrarse fácilmente a través de una aguja estrecha, disminuyendo de esta manera la incomodidad del paciente durante el procedimiento. La facilidad de administración es particularmente significativa cuando los pacientes se autoadministran, pero también reduce

la carga de los profesionales de la salud a la hora de realizar la administración.

- Los sistemas de depósito previos han tratado de abordar el problema de la liberación abrupta. En particular, se ha propuesto el uso de ácido poliláctico hidrolizado y la inclusión de copolímeros de bloque de ácido polietilenglicol poliláctico para proporcionar el sistema polimérico de "baja liberación abrupta" descrito en US 6113943 y US 6630115.
- Estos sistemas proporcionan perfiles mejorados pero el efecto de liberación abrupta/retraso permanece y no aborda otras cuestiones como la irritación provocada por el uso de polímeros que producen productos de degradación ácida.
- Una alternativa a los sistemas de depósito basados en polímeros más establecidos es el uso de una matriz de liberación lenta en base a lípidos que comprende una fase cristalina líquida. Se han propuesto sistemas de este tipo, por ejemplo, en US 5151272 y WO2005/117830. Dichas composiciones poseen muchas ventajas y son potencialmente muy eficaces, pero en algunas situaciones puede ser ventajoso contar con composiciones a base de lípidos que son todavía más duraderas, más resistentes a la degradación química y/o enzimática y/o más sólidas físicamente que aquellas propuestas en la bibliografía conocida.

La formación de fases no laminares en determinadas regiones del anfifilo (por ejemplo, lípidos) /agua, aceite anfifilo y los diagramas de fase acuosa, oleosa/anfifilo es un fenómeno

bien conocido. Dichas fases incluyen fases cristalinas líquidas no laminares tales como la cúbica P, la cúbica D, la cúbica G, la micelar cúbica y fases hexagonales que son fluidos a nivel molecular, pero que muestran un orden
5 significativo de largo alcance, la fase L3 que comprende una red bicontinua interconectada múltiple de láminas de doble capa que son no laminares pero que carecen del orden de largo alcance de las fases cristalinas líquidas. Dependiendo de la curvatura media de las láminas o capas anfifilas, estas fases
10 se pueden describir como normales (curvatura media hacia la región no polar) o invertidas (curvatura media hacia la región polar).

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

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

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

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

lípidos y/o fracturas físicas.

Los presentes inventores han establecido ahora que el suministro de una preformulación que comprende componentes
5 anfifílicos particulares, un solvente biológicamente tolerable y al menos un agente peptídico activo que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina, especialmente en una fase de viscosidad baja tal como una solución molecular, le otorga a la preformulación una
10 robustez enzimática/química y/o mecánica considerablemente mejorada. Además, la preformulación mantiene muchas o todas las ventajas de los sistemas de depósito de lípidos anteriores, es decir, resulta fácil de fabricar, puede ser filtrada estérilmente y posee baja viscosidad (permitiendo
15 una administración fácil y menos dolorosa), permite que un alto nivel de agentes activos peptídicos se incorporen (por lo tanto permite la utilización de una cantidad más pequeña de la composición) y/o forma una composición de depósito no laminar deseada *in vivo* que posee un perfil de liberación
20 "abrupta" o "no abrupta". También es posible sostener las ventajas en función de la naturaleza protectora y/o calmante de las composiciones. Las composiciones además se forman a partir de materiales que son no tóxicos, biotolerables y biodegradables.

25

Debido a su resistencia mejorada a la degradación a partir de la erosión y/o la fragmentación mediante medios físicos y/o químicos, la preformulación es especialmente adecuada para la formación de composiciones de depósito después de la

administración parenteral durante el suministro de fármacos de larga duración, por ejemplo, de varios días a varios meses después de la administración parenteral. Las composiciones también son ventajosas para la administración no parenteral (por ejemplo, local o tópica) a la cavidades corporales y/o superficies del cuerpo u otras partes del cuerpo.

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

Se describe una composición de liberación lenta, a base de lípidos, basada en fosfatidilcolina y otros componentes de lípidos en WO2006/131730 para GLP-1 y análogos de estos. Esta es una formulación sumamente eficaz, pero la concentración del agente activo que puede incluirse en la formulación está

limitada por su solubilidad. Evidentemente, una concentración más alta del agente activo junto con una robustez enzimática/química y/o mecánica mejorada contempla la posibilidad de productos de depósito de incluso mayor
5 duración, de productos que mantienen una concentración sistémica superior y de productos que poseen un volumen de inyección menor, factores estos que ofrecen una ventaja considerable en las circunstancias adecuadas. Por lo tanto, sería de gran valor establecer una forma a través de la cual
10 las concentraciones superiores de agentes activos puedan incluirse en una formulación de depósito a base de lípidos.

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

25

Compendio de la invención

Si se contempla desde un primer aspecto, la invención proporciona de este modo una preformulación que comprende una

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

Generalmente, el fluido acuoso será un fluido corporal tal como un fluido de una superficie mucosa, lágrimas, sudor, saliva, fluido gastrointestinal, fluido extravascular, fluido extracelular, fluido intersticial o plasma, y la preformulación formará una estructura de fase cristalina líquida al entrar en contacto con una superficie, un área o

una cavidad corporal (por ejemplo, *in vivo*) al entrar en contacto con un fluido corporal acuoso. La preformulación de la invención puede contener opcionalmente una determinada cantidad de agua antes de la administración, pero esto no
5 será suficiente para originar la formación de la fase cristalina líquida necesaria.

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

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

15

En un segundo aspecto, la invención proporciona un método de suministro de un agente peptídico activo que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina al cuerpo de un humano o un animal no humano (preferentemente un
20 mamífero), método el cual comprende administrar una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad, cristalina no líquida de:

- a. Del 25 al 55 % en peso de al menos un diacilglicerol y/o al menos un tocoferol;
- 25 b. Del 25 al 55 % en peso de al menos un componente fosfolípido que comprende fosfolípidos que tienen
- i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 50% de fosfatidiletanolamina y
- ii. dos cadenas de acilo cada una de las cuales posee

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

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

y del 0,1 al 10 % en peso de al menos un agente peptídico activo que comprende un agonista del receptor de
10 somatostatina que se disuelve o se dispersa en la mezcla de baja viscosidad, por medio de la cual se forma al menos un estructura de fase cristalina líquida no laminar al entrar en contacto con un fluido acuoso *in vivo* después de la administración.

15

El método de administración adecuado para el método antemencionado de la invención será un método apropiado para la condición por tratar y el agente peptídico activo utilizado. Se formará, por lo tanto, un depósito parenteral
20 mediante administración parenteral (por ejemplo, subcutánea o intramuscular) al tiempo que se puede formar una composición de depósito bioadhesiva no parenteral (por ejemplo, tópica), las membranas mucosas y/o las uñas, en las superficies oftalmológicas, nasales, orales o internas, o las cavidades
25 tales como las cavidades orales, nasales, vaginales o bucales, la bolsa periodontal o las cavidades formadas luego de la extracción de una estructura implantada o natural o antes de la inserción de un implante (por ejemplo, una prótesis, un stent, un implante cosmético, dental, un

emplaste dental u otro implante).

Considerada desde otro aspecto, la invención proporciona un método para la preparación de una composición cristalina líquida que comprende exponer una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad, cristalina, no líquida de:

- a. Del 25 al 55 % en peso de al menos un diacilglicerol y/o al menos un tocoferol;
- 10 b. Del 25 al 55 % en peso de al menos un componente fosfolípido que comprende fosfolípidos que tienen
 - i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 50% de fosfatidiletanolamina y
 - ii. dos cadenas de acilo cada una de las cuales posee
- 15 independientemente de 16 a 20 carbonos, donde al menos una cadena de acilo tiene al menos una insaturación en la cadena de carbono, y no hay más de cuatro insaturaciones en las dos cadenas de carbono;
- c. Del 5 al 25% en peso de al menos un solvente
- 20 biocompatible, orgánico, de baja viscosidad, que contiene oxígeno;
- y del 0,1 al 10 % en peso de al menos un agente peptídico activo que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina disuelto o disperso en la mezcla de baja
- 25 viscosidad en un fluido acuoso *in vivo*.

La composición cristalina líquida formada en este método puede ser bioadhesiva como se describe en la presente. Otro aspecto de la invención, por lo tanto, reside en la

generación de una formulación bioadhesiva mediante la administración de cualquier precursor de formulación (preformulaciones) indicado en la presente a una superficie corporal, tales como las superficies corporales indicadas en la presente. El aumento de la robustez de la composición de la invención la hace particularmente adecuada para la administración de agentes activos a lo largo de un período incrementado. Además, la composición demuestra una resistencia a la erosión mejorada lo que aumenta también la duración de la administración permitiendo, por ejemplo, una inyección al mes o una cada tres meses (una por trimestre). En particular, debido a que las formulaciones de la presente invención muestran una resistencia inusual o sorprendente a la degradación mediante los sistemas digestivos, tales como los ácidos biliares, una aplicación adicional muy ventajosa de las presentes formulaciones se encuentra en la administración por vía oral, donde otros sistemas de tipo depósito no son adecuados. Los métodos de administración parenterales o por vía oral son de ese modo, los más preferidos para esta composición.

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

a. Del 25 al 55 % en peso de al menos un diacilglicerol y/o al menos un tocoferol;

- b. Del 25 al 55 % en peso de al menos un componente fosfolípido que comprende fosfolípidos que tienen
- i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 50% de fosfatidiletanolamina y
- 5 ii. dos cadenas de acilo cada una de las cuales posee independientemente de 16 a 20 carbonos, donde al menos una cadena de acilo tiene al menos una insaturación en la cadena de carbono, y donde no hay más de cuatro insaturaciones en las dos cadenas de carbono;
- 10 c. Del 5 al 25% en peso de al menos un solvente biocompatible, orgánico, de baja viscosidad, que contiene oxígeno;
- y disolver o dispersar del 0,1 al 10 % en peso de al menos un agente peptídico activo que comprende al menos un agonista
- 15 del receptor de somatostatina en la mezcla de baja viscosidad, o en al menos uno de los componentes a, b o c antes de la formación de la mezcla de baja viscosidad.

Los métodos para la formación de preformulaciones de la

20 presente invención comprenderán preferentemente la mezcla de los componentes a), b) y c) (y d) si está presente), dado que estos compuestos se describen en la presente. Dicho método de mezcla puede comprender en una modalidad, la mezcla de componentes a) y b) antes de la adición del componente c). De

25 manera alternativa o adicional, la mezcla de componentes a), b) y c) puede comprender el calentamiento de una mezcla de estos componentes a una temperatura superior a 24 °C (por ejemplo, de 25 a 50 °C) durante un período adecuado (por ejemplo, de 1 a 24 horas). Dicho método se realizará

preferentemente en condiciones tales que se genere la mezcla homogénea transparente de fase única.

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

- a. Del 25 al 55 % en peso de al menos un diacilglicerol y/o al menos un tocoferol;
 - b. Del 25 al 55 % en peso de al menos un componente
10 fosfolípido que comprende fosfolípidos que tienen
 - i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 50% de fosfatidiletanolamina y
 - ii. dos cadenas de acilo cada una de las cuales posee independientemente de 16 a 20 carbonos, donde al menos una
15 cadena de acilo tiene al menos una insaturación en la cadena de carbono, y donde no hay más de cuatro insaturaciones en las dos cadenas de carbono;
 - c. Del 5 al 25% en peso de al menos un solvente biocompatible, orgánico, de baja viscosidad que contiene
20 oxígeno;
- donde del 0,1 al 10 % en peso de al menos un agente peptídico activo que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina se disuelve o se dispersa en la mezcla de baja viscosidad en la fabricación de una preformulación que se
25 utilizará en la administración sostenida de dicho agente activo, donde dicha preformulación es capaz de formar al menos una estructura de fase cristalina líquida no laminar al entrar en contacto con un fluido acuoso.

Tal uso puede aplicarse en la fabricación de un medicamento para utilizar en el tratamiento, la prevención y/o el alivio de cualquier afección indicada en la presente.

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

10

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

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

En otro aspecto aun, la presente invención proporciona un dispositivo de administración descartable (que también incluye un componente de dispositivo) precargado con una o más de una dosis medida de una preformulación de la presente
5 invención. Dicho dispositivo contendrá normalmente, en una realización, una única dosis pronta para la administración y será generalmente empaquetada de manera estéril de forma que la composición se almacene dentro del dispositivo hasta la administración. Dicha modalidad es particularmente adecuada
10 para los aspectos de depósito de la invención y es muy adecuada para los aspectos de depósito parenterales. Los dispositivos adecuados incluyen cartuchos, ampollas y particularmente jeringas y barriles de jeringa, ya sea con agujas integradas o con acoplamientos estándar (por ejemplo,
15 Luer) adaptados para llevar una aguja descartable adecuada. En una realización alternativa, el dispositivo puede contener múltiples dosis o administraciones (por ejemplo, de 2 a 100 dosis o administraciones) de la preformulación. Dicha realización es particularmente adecuada para los aspectos de
20 la presente invención donde se generan formulaciones (especialmente formulaciones bioadhesivas) para su administración no parenteral (por ejemplo, tópica).

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

a. Del 25 al 55 % en peso de al menos un diacilglicerol y/o

al menos un tocoferol;

b. Del 25 al 55 % en peso de al menos un componente fosfolípido que comprende fosfolípidos que tienen

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

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

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

donde del 0,1 al 10 % en peso de al menos un agente peptídico
15 activo que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina se disuelve o se dispersa en una mezcla de baja viscosidad, y donde la preformulación forma o es capaz de formar al menos una estructura de fase cristalina líquida no laminar al entrar en contacto con un fluido acuoso.

20

Los dispositivos precargados de esta invención pueden ser incluidos en forma adecuada en un kit de administración, el cual kit también constituye un aspecto adicional de la invención. En otro aspecto aun, la invención proporciona así
25 un kit para la administración de al menos un agente peptídico activo que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina, dicho kit comprende un dosis medida de una preformulación de la invención y opcionalmente un dispositivo de administración o componente de este. Preferentemente, la

dosis se colocará dentro del dispositivo o componente que será el adecuado para administración intramuscular o preferentemente subcutánea. Los kits pueden incluir componentes de administración adicional tales como agujas, hisopos, etc., y contendrán opcionalmente y preferentemente instrucciones para la administración. Normalmente, dichas instrucciones se referirán a la administración mediante una vía, según se describe en la presente, y/o para el tratamiento de una enfermedad indicada anteriormente en la presente.

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

- a. Del 25 al 55 % en peso de al menos un diacilglicerol y/o al menos un tocoferol;
- b. Del 25 al 55 % en peso de al menos un componente fosfolípido que comprende fosfolípidos que tienen
 - i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 50% de fosfatidiletanolamina y
 - ii. dos cadenas de acilo, cada una de las cuales posee independientemente de 16 a 20 carbonos, donde al menos una cadena de acilo tiene al menos una insaturación en la cadena de carbono, y donde no hay más de cuatro insaturaciones en las dos cadenas de carbono;
- c. del 5 al 25% en peso de al menos un solvente biocompatible, orgánico, de baja viscosidad, que contiene

oxígeno;

donde del 0,1 al 10 % en peso de al menos un agente peptídico activo que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina se disuelve o se dispersa en una mezcla de baja viscosidad; y donde la preformulación forma o es capaz de formar al menos una estructura de fase cristalina líquida no laminar al entrar en contacto con un fluido acuoso.

Descripción detallada

10

Tal como se utiliza en la presente, el término "mezcla de baja viscosidad" se usa para indicar una mezcla que puede ser fácilmente administrada a un sujeto y, en particular, fácilmente administrada por medio de una jeringa estándar y la disposición de la aguja. Esto se puede indicar, por ejemplo, por la capacidad de dispensarse desde una jeringa descartable de 1 ml hasta una aguja de 22 awg (o calibre 23) por medio de presión manual. En una realización particularmente preferida, la mezcla de baja viscosidad debería ser una mezcla capaz de atravesar una membrana de filtración estéril estándar, tal como un filtro de jeringa de 0,22 μm . En otras realizaciones preferidas, una definición funcional similar de una viscosidad adecuada se puede definir como la viscosidad de una preformulación que puede ser rociada utilizando una bomba de compresión o un dispositivo de rociado presurizado utilizando equipos de rociado convencional. Un rango típico de viscosidad adecuada sería de, por ejemplo, 0,1 a 5.000 mPas. La viscosidad es preferentemente de 1 a 1.000 mPas, más preferentemente de 1 a

800 mPas, como de 50 a 750 mPas, y más preferentemente de 50 a 500 mPas a 20 °C.

Se ha observado que al agregar pequeñas cantidades del
5 solvente de baja viscosidad, tal como se indica en la presente, se puede producir un cambio significativo en la viscosidad. Por ejemplo, la adición de solo el 50 % del solvente puede reducir la viscosidad 100 veces y la adición del 10 % puede reducir la viscosidad hasta 10.000 veces. Con
10 el fin de obtener este efecto sinérgico no lineal, al disminuir la viscosidad es importante que se emplee un solvente de baja viscosidad y polaridad adecuada. Dichos solventes incluyen aquellos que se describen en la presente.

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

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

- 10 Los ejemplos particularmente preferidos de mezclas de baja viscosidad son soluciones moleculares y/o fases isotrópicas tales como fases L_2 y/o L_3 . Tal como se describe anteriormente, L_3 es una fase no laminar de hojas interconectadas que poseen alguna estructura de fase pero que carecen del orden de largo alcance de una fase cristalina líquida. A diferencia de las fases cristalinas que tienen generalmente una alta viscosidad, las fases L_3 poseen una viscosidad más baja. Obviamente, también son adecuadas las mezclas de la fase L_3 y la solución molecular y/o las partículas de la fase L_3 suspendidas en una solución molecular a granel de uno o más componentes. La fase L_2 es conocida como la microemulsión o la fase "micelar invertida". Las mezclas de baja viscosidad más preferidas son las soluciones moleculares, las fases L_3 y las mezclas de estas.
- 25 Las fases L_2 son menos preferidas excepto en el caso de las fases L_2 aumentadas, tal como se describe a continuación.

La presente invención proporciona una preformulación que comprende los componentes a, b y c y al menos un agente

peptídico activo que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina, como se indicó anteriormente. Una de las ventajas considerables de las preformulaciones de la invención es que los componentes a y b se pueden formular en un rango de proporciones. En particular, es posible preparar y usar preformulaciones de la presente invención que tienen una proporción mucho mayor del componente fosfolípido b) para el diacilglicerol y/o el tocoferol sin ningún riesgo para la separación de fases y/o las viscosidades inaceptablemente altas en las preformulaciones. Las relaciones de peso de los componentes a:b pueden ser por lo tanto, cualquiera entre 70:30 y 30:70 (por ejemplo. de 68.75:31.25 a 31.25:68.75). Preferentemente, las relaciones están en el rango de 40:60 a 60:40. Más preferentemente, las relaciones están en el rango de 45:55 a 55:45, por ejemplo, 48:52 a 52:48, especialmente alrededor de 50:50.

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

En las preformulaciones de la invención, la cantidad de componente c será suficiente al menos para proporcionar una mezcla de baja viscosidad (por ejemplo, una solución molecular, véase más arriba) de los componentes a, b y c, y será fácilmente determinada por cualquier combinación particular de componentes mediante métodos estándar. El

comportamiento de la fase en sí puede analizarse mediante técnicas tales como la observación visual en combinación con la microscopía de luz polarizada, la resonancia magnética nuclear, la difracción de rayos X y la microscopía de electrones de criotransmisión (crio-TEM) para buscar soluciones, fases L_2 o L_3 , o fases cristalinas líquidas. Se puede medir la viscosidad directamente mediante medios estándar. Tal como se describe anteriormente, una viscosidad práctica adecuada es la que puede inyectarse eficazmente y, en particular, que puede filtrarse estérilmente. Esto será evaluado fácilmente tal como se indica en la presente. La cantidad máxima de componente c por incluirse dependerá de la aplicación exacta de la preformulación pero, generalmente, las propiedades deseadas se proporcionarán mediante cualquier cantidad que forme una mezcla de baja viscosidad (por ejemplo, una solución molecular, véase más arriba) y/o una solución con baja viscosidad suficiente. Dado que la administración de cantidades innecesariamente grandes de solvente a un sujeto es generalmente indeseable, la cantidad de componente c típicamente se limitará a no más de diez veces (por ejemplo, tres veces) el mínimo requerido para formar una mezcla de baja viscosidad, preferentemente, no más de cinco veces y más preferentemente no más de dos veces esta cantidad. La composición de la presente invención puede contener, sin embargo, una cantidad mayor de solvente de la que sería aceptable en una composición de dosificación inmediata. Esto se debe a que el proceso por medio del cual se liberan lentamente los agentes activos (por ejemplo, la formación de capas de fase cristalina líquida tal como se

48

describe en la presente) también sirve para retrasar el pasaje de solvente desde la composición. Como resultado, se libera el solvente durante un tiempo determinado (por ejemplo, minutos u horas) en vez de liberarlo instantáneamente de manera que sea mejor tolerado por el cuerpo.

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

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

preferentemente al menos 30 medida a 25°C.

Componente a) - Diacilglicerol/Tocoferol

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

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

25

Los dos grupos no polares pueden tener la misma o distinta
cantidad de átomos de carbono y pueden ser cada uno
independientemente saturados o no saturados. Ejemplos de
grupos no polares incluyen grupos de alquenoilo y alquilo C₁₆-

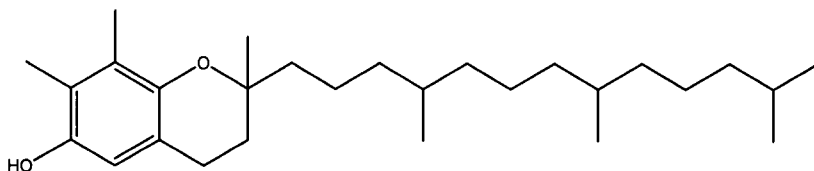
C₂₀ que están presentes normalmente como ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga. Estos se describen a menudo en referencia a la cantidad de átomos de carbono y la cantidad de insaturaciones en la cadena de carbono. Por lo tanto, CX:Z
5 indica una cadena de hidrocarburo que tiene X átomos de carbono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

El diacilglicerol, cuando se lo utiliza como todo o parte del
25 componente "a", puede ser sintético o puede derivar de fuentes naturales purificadas o modificadas químicamente tales como los aceites vegetales. Pueden utilizarse mezclas de cualquier cantidad de diacilgliceroles como componente a. Más preferentemente, este componente incluirá al menos una

parte de dioleato de glicerol (GDO). Un ejemplo muy preferido es el DAG que comprende al menos un 50 % de GDO, preferentemente al menos un 70 % e incluso comprende sustancialmente el 100 %. Cuando la cantidad de GDO está por encima del 50 % o supera el 70 %, la mayor parte del remanente (por ejemplo, más del 50 % o más del 75 % del remanente) puede ser dilinoleilglicerol y/o oleil linoleil glicerol.

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

del 2% en peso.



Tocoferol (Vitamina E)

5

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

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

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

presente en el rango del 35 al 45 % en peso.

Componente b) - Componente fosfolípido

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

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

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

15

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

25

Los grupos de "cabeza" polar fosfolípidos preferidos incluyen fostatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), esfingomielina (SM), fosfatidilinositol (PI) y comprenden al menos un 50 % de PE. El grupo polar más preferido es, por lo

tanto, la fosfatidiletanolamina (PE). El componente fosfolípido b) comprende al menos un fosfolípido que tiene grupos de cabeza polar que comprenden más del 50 % de PE, preferentemente al menos el 75 % de PE, por ejemplo, al menos 5 el 80 % de PE o al menos el 90 % de PE. Preferentemente, el componente fosfolípido b) comprende al menos un fosfolípido que posee grupos de cabeza polar compuestos esencialmente por el 100 % de fosfatidiletanolamina (por ejemplo, superior al 90 % de PE o superior al 95 % de PE).

10

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

- i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 90% de 15 fosfatidilcolina y
- ii. dos cadenas de acilo, cada una de las cuales posee independientemente de 16 a 20 carbonos, donde al menos una cadena de acilo tiene al menos una insaturación en la cadena de carbono, y donde hay no más de cuatro insaturaciones en 20 las dos cadenas de carbono.

Preferentemente, el componente fosfolípido b) comprenderá fosfolípidos seleccionados de fosfatidiletanolaminas y mezclas de fosfatidiletanolaminas con al menos un fosfolípido 25 seleccionado de fosfatidilcolinas, fosfatidilinositoles y esfingomielinas. Se prefiere si el componente fosfolípido b) comprende al menos el 50 % de PE, por ejemplo, más del 50 % de PE, preferentemente al menos el 70 % de PE y más preferentemente al menos el 80 % de PE. El componente b)

puede consistir esencialmente en 100 % de PE (por ejemplo, >95 % de PE).

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

Preferentemente, el componente b) comprende un máximo de 25 % de fostatidilcolina (PC), por ejemplo del 20 % de PC o en el
10 intervalo de 0 al 10 % de PC. Preferentemente, el componente b) comprende un máximo de 25 % de fostatidilinositol (PI), por ejemplo, de 0 al 10 % de PI. Preferentemente, el componente b) comprende un máximo de 25 % de esfingomielina, por ejemplo, de 0 al 10 % de esfingomielina. Más
15 preferentemente, el componente b) comprende un máximo de 25 % de contribuciones combinadas de PC, PI y/o esfingomielina, por ejemplo, de 0 al 10 %.

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

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

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

5

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

10

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

15

Dado que las preformulaciones de la invención se deben administrar a un sujeto para la liberación controlada de un agente activo, se prefiere que los componentes a y b sean biocompatibles. Con respecto a esto, se prefiere el uso, por ejemplo, de diacilglicerol y fosfolípidos en vez de compuestos monoacilos (liso). Una excepción a esto que cabe destacarse es el tocoferol, tal como se describe anteriormente. A pesar de tener solamente una cadena de alquilo, este no es un lípido "liso" en el sentido convencional. La naturaleza del tocoferol como una vitamina esencial bien tolerada lo vuelve sumamente biocompatible.

20

25

Se prefiere además que los lípidos y fosfolípidos de los componentes a y b sean producidos naturalmente (ya sea que

provenzan de una fuente natural o que tengan origen sintético). Los lípidos producidos naturalmente tienden a ser tolerables tanto sistémica como localmente con una menor cantidad de inflamación y de reacción del cuerpo del sujeto.

5 Esto no solo es más cómodo para el sujeto sino que puede aumentar el tiempo de permanencia de la composición de depósito resultante, especialmente para depósitos parenterales dado que se selecciona una menor actividad del sistema inmunitario para el sitio de administración. En

10 determinados casos, sin embargo, puede ser deseable incluir una parte de un lípido no producido naturalmente en los componentes a y/o b. Este puede ser, por ejemplo, un "lípido éter" en el que los grupos de cola y de cabeza estén unidos por un enlace de éter en vez de un éster. Dichos lípidos que

15 no se producen naturalmente pueden ser utilizados, por ejemplo, para alterar el índice de degradación de la composición de depósito resultante al tener una solubilidad o una vulnerabilidad mayor o menor para analizar mecanismos presentes en el sitio de la liberación de agentes activos.

20 Aunque todas las proporciones se encuentran dentro del alcance de la presente invención, generalmente, al menos el 50 % de cada uno de los componentes a y b serán lípidos producidos en forma natural. Esto será preferentemente de al menos el 75 % y puede ser de hasta el 100 % sustancialmente.

25 Los lípidos derivados de la soja y/o del huevo serán particularmente preferidos.

Dos combinaciones particularmente preferidas de los componentes a y b son GDO con DOPE, y tocoferol con DOPE,

- especialmente en la región del 35 al 45 % en peso del componente a), del 35 al 45 % en peso del componente b), y del 5 al 20 % en peso del componente c), del peso total de los componentes a), b) y c) (y d), si está presente). En una
5 realización, el componente solvente c) no comprende PG u otros solventes polares presentes en el compuesto opcional d). Esto es aplicable particularmente cuando el componente solvente d) está presente.
- 10 Además de los componentes anfifílicos a y b, las preformulaciones de la invención también pueden contener componentes anfifílicos adicionales a niveles relativamente bajos. En una realización de la invención, la preformulación
15 contiene hasta el 10 %, preferentemente hasta el 7 % (en peso de los componentes a) y b)) de un anfifilo cargado, particularmente un anfifilo aniónico tal como un ácido graso. Los ácidos grasos preferidos para este fin incluyen ácidos caproicos, caprílicos, cápricos, láuricos, mirísticos, palmíticos, fitánicos, palmitólicos, esteáricos, oleicos,
20 elaidicos, linoleicos, linolénicos, araquidónicos, behénicos o lignocéricos, o los alcoholes correspondientes. Los ácidos grasos preferibles son los ácidos palmíticos, esteáricos, oleicos y linoleicos, particularmente el ácido oleico.
- 25 El componente b) puede estar presente en el intervalo del 25 al 55% en peso del peso total de los componentes a), b) y c). Preferentemente, el componente b) estará presente en el rango del 30 al 50 % en peso. Más preferentemente, el componente b) estará presente en el intervalo del 35 al 45 % en peso del

peso total de los componentes a), b) y c) o del peso total de los componentes a), b), c) y d) cuando el componente d) esté presente.

- 5 Los componentes a) y b) pueden independientemente estar presentes en el rango del 25 al 55% en peso del peso total de los componentes a), b) y c), o del peso total de los componentes a), b), c) y d) cuando el componente d) esté presente. Preferentemente, los componentes a) y b) estarán
- 10 presentes independientemente en el intervalo del 30 al 50 % en peso. Más preferentemente, los componentes a) y b) estarán presentes independientemente en el intervalo del 35 al 45 % en peso.
- 15 Preferentemente el total de los componentes a) y b) será de al menos el 60 % en peso de los componentes a), b) y c) o del peso total de los componentes a), b), c) y d) cuando el componente d) esté presente.
- 20 La totalidad de los componentes lípidos, es decir, el componente a) y el componente b) será preferentemente de al menos el 50 % en peso de la preformulación completa. En una realización, la totalidad de los componentes a), b) y c), el componente opcional d) cuando esté presente y cualquier
- 25 agente activo opcional que esté presente será de al menos el 70 % en peso de la composición total. Esto puede ser preferentemente de al menos el 80, más preferentemente de al menos el 90 % en peso y, en una realización, la preformulación estará compuesta esencialmente por estos

componentes. Tal como se usa en la presente, el término "consiste esencialmente en" indica una cantidad de al menos el 90 % o preferentemente al menos el 95 % en peso.

5 Componente c) - Solvente

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

El solvente es tal que una adición relativamente pequeña a la composición que comprende a y b, es decir, por debajo del 20
20 % (en peso) o más preferentemente por debajo del 10 %, proporciona grandes reducciones de la viscosidad de un orden de magnitud o más. Tal como se describe en la presente, la adición del 10 % de solvente puede reducir dos, tres o incluso cuatro ordenes de magnitud en la viscosidad por
25 encima de la composición libre de solvente, incluso si la composición es una solución o una fase L_2 que no contiene solvente o que contiene un solvente no adecuado como el agua (con sujeción al caso especial que se tratará a continuación) o glicerol.

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

Dado que las preformulaciones se deben administrar a un sujeto vivo, es necesario que el componente solvente c sea suficientemente biocompatible. El grado de esta biocompatibilidad dependerá del método de aplicación y dado que el componente c puede ser cualquier mezcla de solventes, evidentemente, puede estar presente una cantidad determinada de un solvente que no sería aceptable en grandes cantidades. En general, sin embargo, el solvente o la mezcla que forma el

componente c no debe provocar reacciones inaceptables en el sujeto en el momento de la administración. Generalmente, dichos solventes serán hidrocarburos o preferentemente oxígeno que contiene hidrocarburos, ambos opcionalmente con
 5 otros sustituyentes tales como grupos que contienen nitrógeno. Es preferible que poco o nada del componente c contenga hidrocarburos sustituidos con halógeno dado que estos tienden a tener una biocompatibilidad más baja. Cuando se necesite una parte de solvente halogenado, tal como
 10 diclorometano o cloroformo, generalmente esta proporción se reducirá al mínimo. Cuando la composición de depósito deba formarse no parenteralmente, evidentemente, se podrá utilizar un rango más amplio de solventes que cuando el depósito deba ser parenteral.

15

El componente c tal como se usa en la presente, puede ser un solvente único o una mezcla de solventes adecuados, pero generalmente será de baja viscosidad. Esto es importante porque uno de los aspectos claves de la presente invención es
 20 que esta proporciona preformulaciones que son de baja viscosidad, y una de las principales funciones de un disolvente adecuado es reducir esta viscosidad. Esta reducción será una combinación del efecto de la viscosidad más baja del disolvente y del efecto de las interacciones
 25 moleculares entre el disolvente y la composición lipídica. Una observación de los presentes inventores es que los disolventes que contienen oxígeno de baja viscosidad descritos en la presente tienen interacciones moleculares altamente ventajosas e inesperadas con las partes lipídicas

de la composición, proporcionando así una reducción no lineal de la viscosidad con la adición de un pequeño volumen de disolvente.

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

10

- Generalmente, el componente c solvente estará al menos parcialmente perdido en la formación *in vivo* de la composición del depósito o diluido por absorción de agua a partir del aire y/o tejido circundante. Es preferible, por lo
- 15 tanto, que el componente c sea al menos en alguna medida, miscible y/o dispersable en agua, y al menos no debería repeler el agua en la medida que se evita la absorción de agua. También con respecto a esto, se prefieren los solventes que contienen oxígeno con una cantidad relativamente pequeña
- 20 de átomos de carbono (por ejemplo hasta 10 carbonos, preferentemente hasta 8 carbonos). Obviamente, cuando hay más oxígenos presentes, un solvente tenderá a permanecer soluble en agua con una gran cantidad de átomos de carbono. La relación de carbono a heteroátomos (por ejemplo, N, O,
- 25 preferentemente oxígeno) será, por lo tanto, aproximadamente de 1:1 a 6:1, preferentemente de 2:1 a 4:1. Cuando se utiliza un solvente con una relación fuera de estos rangos preferidos, entonces este no será preferentemente mayor al 75%, preferentemente no mayor al 50% en combinación con un

solvente preferido (tal como etanol). Esto puede usarse, por ejemplo, para disminuir la tasa de evaporación del solvente a partir de la preformulación para controlar la tasa de formación de depósito cristalino líquido.

5

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

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

Componente d) opcional - Solvente polar

25 Aunque se ha sugerido previamente que las composiciones de liberación controlada de lípidos deberían formularse sustancialmente en la ausencia de agua, para evitar la conversión de fases cristalinas líquidas de alta viscosidad, se ha establecido ahora que una cantidad pequeña y controlada

cuidadosamente de un 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 del agente activo, permite una mayor carga estable de algunos agentes activos peptídicos, proporciona una formación de depósito más rápida y/o proporciona una disminución adicional de la incomodidad al momento de inyectar. Cualquiera de estos factores proporciona potencialmente una mejora significativa en el contexto de la administración terapéutica de fármacos, la salud de los pacientes y/o el cumplimiento por parte del paciente.

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

En una realización, la preformulación comprende al menos el 1,5% (por ejemplo, al menos el 4,5%) de agua como parte del componente d) (en peso del total de la composición) y el

remanente es propilenglicol. Se prefiere al menos el 5% de agua y que el equilibrio del componente d) sea PG. El componente d) puede comprender o consistir en agua.

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

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

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

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

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

La relación entre los componentes c) y d) también tiene

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

15

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

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

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

Agente peptídico activo

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

25

Los agentes activos particularmente adecuados incluyen los que típicamente tendrían un tiempo de permanencia en el cuerpo breve debido a la rápida descomposición o excreción y aquellos con baja biodisponibilidad oral. Estos incluyen

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

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

de afinidad al receptor similares a los péptidos antemencionados también son muy adecuados para la invención.

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

En un aspecto preferido de la presente invención, la composición de la invención es tal que se forma una fase cúbica micelar invertida (I_2) o una fase mixta que incluye la fase I_2 tras la exposición a fluidos acuosos y se incluye un agente activo en la composición. Los agentes activos polares

particularmente adecuados incluyen péptidos, incluidos los que se indicaron anteriormente. Las octreotidas peptídicas y otros péptidos relacionados con la somatostatina son de particular interés en este aspecto.

5

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

Las somatostatinas (factores que inhiben la liberación de la
25 hormona de crecimiento, SST) son hormonas peptídicas naturales con una gran distribución en animales, que actúan como neurotransmisores en el sistema nervioso central y tienen diversos efectos reguladores paracrinós/autocrinós sobre diversos tejidos. Se conocen dos productos

biológicamente activos en especies más elevadas, SST-14 y SST-28, un congénere de la SST-14 que se extiende en el extremo N.

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

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

25

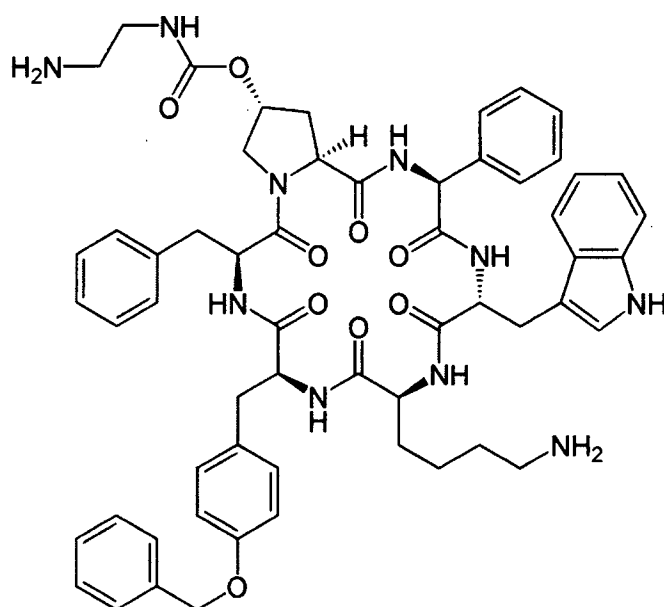
La octreotida, por ejemplo, es el octapéptido sintético con la secuencia D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol (2-7 puentes de disulfuro) y se administra típicamente como una sal de acetato. Este derivado de SST-14 mantiene el cambio

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

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

La pasireotida es un análogo de somatostatina dirigido a

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



10

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

Luego de una única dosis subcutánea de pasireotida, los niveles de plasma humano típicamente se elevan con rapidez, a alrededor de los 15 minutos a 1 hora luego de la

dosificación, con una semivida inicial de 2 a 3 horas luego del pico. Si bien la semivida de eliminación es mayor para las fases posteriores de la disminución, queda claro que la $C_{\text{máx}}/C_{\text{prom}}$ para esta administración será más bien elevada.

5

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

Los tumores carcinoides son tumores intestinales que surgen de células especializadas con funciones paracrinas (células APUD). El tumor principal se encuentra comúnmente en el apéndice, donde es clínicamente benigno. Los tumores carcinoides intestinales, metastásicos o secundarios secretan cantidades excesivas de sustancias vasoactivas, incluida la serotonina, la bradiquinina, la histamina, las prostaglandinas y las hormonas de polipéptidos. El resultado clínico es el síndrome carcinoide (un síndrome de eritema cutáneo episódico, cianosis, calambres abdominales y diarrea en un paciente con cardiopatía valvular y, menos comúnmente, asma y artropatía). Estos tumores pueden crecer en cualquier parte del tracto gastrointestinal (y en los pulmones), con aproximadamente un 90% en el apéndice. El remanente tiene lugar en el íleo, el estómago, el colon o el recto. Actualmente, el tratamiento del síndrome carcinoide comienza con una inyección en bolo i.v. seguida por infusión i.v.

Cuando se logra un efecto suficiente en los síntomas, se comienza el tratamiento con una formulación de depósito de octreotida formulada en microesferas de ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA). No obstante, durante las primeras dos
5 semanas o más después de la inyección del depósito, se recomiendan inyecciones diarias s.c. con octreotida para compensar la liberación lenta de las esferas de PLGA.

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

las formulaciones de liberación lenta con un rendimiento muy elevado, según se describe en la presente.

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

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

El agonista del receptor de somatostatina se formulará como
entre el 0,1 y el 10 % en peso de la formulación total. Los

valores típicos serán del 0,5 al 9 %, preferentemente entre el 1 y el 8 % y más preferentemente entre el 1 y el 7 %. Se prefiere más un contenido de agonista del receptor de somatostatina del 2 al 5 %.

5

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

Para la pasireotida, la dosis sería típicamente una cantidad
25 de aproximadamente 0,05 a 40 mg por semana de duración del depósito, preferentemente de 0,1 a 20 mg por semana de duración (por ejemplo, de 1 a 5 mg por semana) para una duración de 1 a 24 semanas, preferentemente de 2 a 16 (por ejemplo, 3, 4, 8, 10 o 12) semanas. En una realización

alternativa, la preformulación puede formularse para dosificación semanal (por ejemplo, cada 7 ± 1 días). Una dosis total de 0,05 a 250 mg de pasireotida por dosis sería adecuada para proporcionar un nivel terapéutico de 7 a 168 días. Esta sería preferentemente de 0,1 a 200 mg, por ejemplo, de 0,2 a 150 mg, de 0,1 a 100 mg, de 20 a 160 mg, etc. Evidentemente, la estabilidad del activo y los efectos en la velocidad de administración significarán que la relación carga a duración puede no ser lineal. Un depósito administrado cada 30 días puede tener, por ejemplo, de 0,2 a 20 mg de pasireotida, o un depósito para 90 días puede tener de 30 a 60 mg de pasireotida.

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

La cantidad de agente peptídico activo que puede formularse con las preformulaciones de la presente invención dependerá de la dosis funcional y del período durante el cual se proporcione la composición del depósito formado tras la administración de manera sostenida. Típicamente, la dosis formulada para un agente particular será aproximadamente equivalente a la dosis diaria normal multiplicada por la cantidad de días que se administrará la formulación.

Evidentemente, esta cantidad deberá ajustarse para tomar en cuenta todo efecto adverso de una dosis importante al comienzo del tratamiento y, por tanto, esta será, en general, la dosis máxima utilizada. La cantidad exacta adecuada en
5 todo caso se determinará fácilmente mediante experimentación adecuada.

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

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

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

Administración

Tal como se mencionó anteriormente, la preformulación de la
25 invención puede administrarse y los métodos de la invención pueden aplicarse utilizando una vía adecuada para la afección que se tratará y para el agente peptídico activo utilizado. El término "parenteral", tal como se utiliza en la presente, tiene su significado establecido, ya que significa "a través

de la piel" en lugar de todas las vías "no orales". Por tanto, parenteral indica, en principio, la administración mediante inyección, infusión y técnicas similares (tal como inyección sin agujas). El término "no parenteral", por lo tanto, abarca las vías de aplicación que no sean a través de la piel. Se formará, por lo tanto, un depósito parenteral mediante la administración parenteral (por ejemplo inyectable, como mediante una inyección subcutánea o intramuscular) al tiempo que se puede formar una composición de depósito no parenteral (por ejemplo, peroral, tópica) mediante administración en la superficie de la piel, las membranas mucosas y/o las uñas, en las superficies oftalmológicas, nasales, orales o internas o en las cavidades tales como las cavidades nasal, rectal, vaginal o bucal, la bolsa periodontal o las cavidades formadas luego de la extracción de una estructura implantada o natural o antes de la inserción de un implante (por ejemplo, una prótesis, un stent, un implante cosmético, un diente, un emplaste dental u otro implante).

20

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

precursores de los depósitos parenterales (especialmente, los subcutáneos (s.c.)), los agentes activos preferidos son aquellos que son adecuados para la administración sistémica de agonistas del receptor de somatostatina, también
 5 mencionados como análogos de somatostatina, incluida la octreotida, la pasireotida y la lanreotida).

Estructuras de fase

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

Tal como se utiliza en la presente, el término "no laminar" se utiliza para indicar una fase cristalina líquida inversa o normal (tal como una fase hexagonal o cúbica) o la fase L3 o
 20 cualquier combinación de estas. El término cristalina líquida indica todas las fases cristalinas líquidas cúbicas y/o mezclas de estas. Hexagonal, tal como se usa en la presente, indica hexagonal "normal" o "inversa" (preferentemente inversa) y "cúbica" indica cualquier fase cristalina líquida
 25 cúbica, preferentemente inversa. Mediante el uso de las preformulaciones de la presente invención, es posible generar cualquier estructura de fase presente en el diagrama de fases de los componentes a y b con agua. Esto se debe a que las preformulaciones pueden generarse con un rango mayor de

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

10

Preferentemente, en las preformulaciones de la invención, la estructura de fase cristalina líquida formada al entrar en contacto con un fluido acuoso es una estructura de fase inversa hexagonal (H_2) y/o una estructura de fase inversa
 15 cúbica (I_2) o una mezcla o intermedios de estas. Se hace referencia a los intermedios como fases con curvas medias entre la curvatura media de las fases H_2 e I_2 , respectivamente, y cuya posición en un diagrama de fases es entre dos fases en caso de que ambas se encuentren presentes.
 20 Preferentemente, la estructura de fase cristalina líquida se selecciona de H_2 , I_2 o de sus mezclas.

Para muchas combinaciones de lípidos, solo existen determinadas fases no laminares o existen en cualquier estado
 25 estable. Es una característica sorprendente de la presente invención que las composiciones tal como se describen en la presente frecuentemente exhiben fases no laminares que no se encuentran presentes en muchas otras combinaciones de componentes. En una realización particularmente ventajosa,

por lo tanto, la presente invención se relaciona con composiciones que tienen una combinación de componentes para la que existe una región de fase I_2 y/o L_2 cuando se diluyen con solventes acuosos. La presencia o ausencia de tales regiones puede analizarse fácilmente para cualquier combinación en particular mediante la simple dilución de la composición con un solvente acuoso y el estudio de las estructuras de fase resultantes mediante los métodos que se describen en la presente.

10

En una realización altamente ventajosa, las composiciones de la invención pueden formar una fase I_2 o una fase mixta que incluya una fase I_2 al entrar en contacto con agua. La fase I_2 es una fase cristalina líquida cúbica inversa con regiones acuosas discontinuas. Esta fase es particularmente ventajosa en la liberación controlada de agentes activos y especialmente en combinación con agentes activos polares, tales como activos solubles en agua, ya que los dominios polares discontinuos evitan la rápida difusión de los activos. Los precursores de depósito en la L_2 son muy eficaces en combinación con una formación de depósito de fase I_2 . Esto se debe a que la fase L_2 es lo que se denomina una fase "micelar inversa" que tiene una región hidrofóbica continua que rodea los núcleos polares separados. Por lo tanto, la L_2 tiene ventajas similares a los activos hidrofílicos. En etapas transitorias, luego de entrar en contacto con los fluidos corporales, la composición puede comprender fases múltiples ya que la formación de una fase de superficie inicial retarda el pasaje del solvente al núcleo

del depósito, especialmente con los suministros de tamaño considerable de los depósitos internos. Sin limitarse por la teoría, se cree que esta formación transitoria de una fase superficial, especialmente una fase superficial cristalina líquida, sirve para reducir drásticamente el perfil de "liberación abrupta/retrasada" de las presentes composiciones mediante la restricción inmediata de la velocidad de intercambio entre la composición y su entorno. Las fases transitorias pueden incluir (generalmente en un orden que va desde el exterior hacia el centro del depósito): H_2 o L_α , I_2 , L_2 y líquido (solución). Se prefiere más que la composición de la invención sea capaz de formar al menos dos, y más preferentemente tres, de estas fases simultáneamente en etapas transitorias luego de ponerse en contacto con agua a temperaturas fisiológicas. En particular, se prefiere más que una de las fases formada, al menos transitoriamente, sea la fase I_2 .

Es importante tener en cuenta que las preformulaciones de la presente invención son de baja viscosidad. Como resultado, estas preformulaciones no deben encontrarse en ninguna fase cristalina líquida libre ya que todas las fases cristalinas líquidas tienen una viscosidad significativamente mayor de lo que puede administrarse a través de una jeringa o de un dispensador en aerosol. Las preformulaciones de la presente invención se encontrarán, por lo tanto, en un estado cristalino no líquido, tal como una solución, las fases L_2 o L_3 , particularmente una solución o L_2 . La fase L_2 , tal como se utiliza en toda la presente, es preferentemente una fase L_2

"aumentada" que contiene aproximadamente o más del 10% en peso de solvente (componente c) con un efecto de reducción de viscosidad. Esto se contrapone a una fase L₂ "concentrada" o "no aumentada" que no contiene solvente, contiene una cantidad menor de solvente o contiene un solvente (o mezcla) que no produce la disminución de viscosidad relacionada con los solventes de baja viscosidad que contienen oxígeno especificados en la presente.

10 Luego de la administración, las preformulaciones de la presente invención se someten a una transición de estructura de fase desde una mezcla de baja viscosidad a una composición de depósito (generalmente adherente al tejido) de alta viscosidad. Generalmente esta será una transición desde una

15 mezcla molecular, una fase L₂ y/o L₃ aumentada a una o más fases cristalinas líquidas (de alta viscosidad), tales como fases cristalinas líquidas cúbicas o hexagonales inversas o normales o mezclas de estas. Como se indicó anteriormente, las transiciones de fase adicionales también pueden ocurrir

20 luego de la administración. Obviamente, la transición de fase completa no es necesaria para el funcionamiento de la invención, pero al menos una capa de superficie de la mezcla administrada formará una estructura cristalina líquida. Generalmente, esta transición será rápida para al menos la

25 región de superficie de la formulación administrada (que se separa en contacto directo con el aire, superficies corporales y/o fluidos corporales). Preferentemente, esto tardará unos pocos segundos o minutos (por ejemplo, hasta 30 minutos, preferentemente hasta 10 minutos, más

preferentemente 5 minutos o menos). El remanente de la composición puede cambiar de fase a una fase cristalina líquida más lentamente mediante difusión y/o a medida que se dispersa la región de superficie.

5

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

10

15

20

Sin limitarse a la teoría, se considera que luego de la exposición (por ejemplo, a fluidos corporales), las preformulaciones de la invención pierden algunos o todos los solventes orgánicos incluidos en ellas (por ejemplo, mediante difusión y/o evaporación) y absorben fluidos acuosos del entorno corporal (por ejemplo, del aire húmedo cerca del

25

cuerpo o del entorno *in vivo*) de manera que al menos una parte de la formulación genera una estructura de fase cristalina particularmente líquida, no laminar. En la mayoría de los casos, estas estructuras no laminares tienen una alta viscosidad y no se dispersan o disuelven fácilmente en el entorno *in vivo* y son bioadhesivas; por lo tanto, no se pueden retirar con agua o enjuagar fácilmente. Además, debido a que la estructura no laminar tiene regiones límite, apolares y polares grandes, es altamente eficaz para disolver y estabilizar muchos tipos de agentes activos, y para protegerlos de los mecanismos de degradación. A medida que la composición de depósito formada a partir de la preformulación se degrada gradualmente durante un período de días, semanas o meses, el agente activo se libera y/o se dispersa gradualmente fuera de la composición. Dado que el entorno dentro de la composición de depósito está relativamente protegido, las preformulaciones de la invención son altamente adecuadas para los agentes activos con una semivida biológica relativamente baja (ver arriba).

20

Robustez

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

Una forma de estudiar la robustez *in vitro* es simular las

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

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

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

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

Preferentemente, el factor de turbidez de las preformulaciones de acuerdo con la invención puede ser de

aproximadamente 0,6 o menos, por ejemplo, de 0,4. Más preferentemente, el factor de turbidez puede ser 0,3 o menor, por ejemplo, 0,25 o menor. Más preferentemente, el factor de turbidez puede ser de 0,2 o menor.

5

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

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

Es una ventaja particular e inesperada de las preformulaciones presentes que muestren una marcada resistencia a la degradación del ácido biliar. Esto tiene
25 ventajas considerables al momento de proporcionar composiciones que se pueden administrar oralmente y que permanecerán en el tracto digestivo por algún tiempo sin descomponerse/digerirse. En particular, las formulaciones precursoras de la presente invención son útiles para la

administración de agentes activos en el tracto GI. Dado que la composición además protege al agente activo retenido de las condiciones del tracto GI, esta realización se puede aplicar en combinación con activos que son susceptibles de descomponerse en el tracto GI, tales como los péptidos. Muchos péptidos se describen en la presente y se pueden usar adecuadamente en esta realización. La administración de un agente activo a una parte del tracto GI por debajo del conducto biliar es una realización altamente preferida que se puede aplicar a todos los aspectos adecuados de la invención. Las preformulaciones pueden servir, por lo tanto, para administrar un agente activo al tracto GI por debajo del conducto biliar, etc. Los métodos de tratamiento y aplicaciones similares pueden ser correspondientemente para el tratamiento de una afección en una región del tracto GI por debajo del conducto biliar.

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

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

Preferentemente, dicha estructura de fase cristalina líquida es una estructura de fase hexagonal inversa o una estructura de fase cúbica inversa o mezclas de estas, tales como H₂ y/o

I₂ o mezclas de estos;

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

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

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

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

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

25

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

La preformulación tiene una viscosidad en el rango de 0,1 a 5000 mPas;

La preformulación tiene una solución molecular, una
5 estructura de fase de L₂ y/o L₃;

La preformulación tiene una relación de a) a b) de entre 80:20 y 5:95 en peso;

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

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

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

20 El componente d) se selecciona de agua, propilenglicol y mezclas de estos;

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

25 La preformulación comprende adicionalmente hasta el 10 % en peso de a)+b) de anfifilo cargado;

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

d);

El agente activo se selecciona de dicho fármaco que se selecciona de SOM14, SOM28, octreotida, lanreotida,
5 vaprerotida, pasireotida y mezclas de estos;

La preformulación se puede administrar mediante inyección;

La preformulación se puede administrar mediante rociado,
10 inmersión, enjuague, aplicación desde una almohadilla o un rodillo esférico, pintura, goteo, rociado en aerosol o rociado por bomba;

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

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

- a. octreotida;
- b. pasireotida.

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

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

10

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

El método comprende la administración mediante un dispositivo
20 de administración llenado previamente como se indica en la presente;

El método comprende la administración mediante una aguja con un calibre no mayor que 20, preferentemente menor que calibre
25 20, y más preferentemente calibre 23 o menor;

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

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

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

El uso comprende el uso de al menos una formulación con una o más características preferidas como se indicó anteriormente;

- 15 El uso comprende la fabricación de un medicamento para la administración de al menos una formulación como se indicó en la presente;

El uso comprende la fabricación de un medicamento para la
20 administración mediante un dispositivo de administración llenado previamente como se indica en la presente;

El uso comprende la fabricación de un medicamento para la administración mediante una aguja con un calibre no mayor que
25 20, preferentemente menor que calibre 20, y más preferentemente calibre 23 o menor;

El uso comprende la fabricación de un medicamento para la administración una vez cada 7 a 360 días, preferentemente

cada 7 a 120 días, por ejemplo cada 14 a 90 días.

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

Contienen una formulación preferida como se indica en la
10 presente;

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

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

20

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

25 El método es para el tratamiento de una afección seleccionada de la enfermedad de Cushing, acromegalia, diabetes mellitus tipo I o tipo II, especialmente complicaciones de esta, por ejemplo, angiopatía, retinopatía diabética proliferativa, edema macular diabético, nefropatía, neuropatía y fenómeno

del alba, y otros trastornos metabólicos relacionados con la insulina o la liberación de glucagón, por ejemplo, obesidad, por ejemplo, obesidad mórbida u obesidad hipotalámica o hiperinsulinémica, fístula enterocutánea y
5 pancreaticocutánea, síndrome del intestino irritable, enfermedades inflamatorias, por ejemplo, Enfermedad de Grave, enfermedad de intestino irritable, psoriasis, o artritis reumatoide, enfermedad poliquística hepática, síndrome de *dumping*, síndrome de diarrea acuosa, diarrea relacionada con
10 SIDA, diarrea inducida por quimioterapia, pancreatitis crónica o aguda y tumores que secretan hormonas gastrointestinales (por ejemplo, tumores de GEP, por ejemplo, vipomas, glucagonomas, insulinomas, carcinoides, y similares), neoplasias linfocíticas, por ejemplo, linfomas o
15 leucemias, carcinoma hepatocelular, así como sangrado gastrointestinal, por ejemplo, sangrado de várices esofágicas. T.

El método es para la profilaxis contra al menos una afección
20 seleccionada de la enfermedad de Cushing, acromegalia, diabetes mellitus tipo I o tipo II, especialmente complicaciones de esta, por ejemplo, angiopatía, retinopatía diabética proliferativa, edema macular diabético, nefropatía, neuropatía y fenómeno del alba, y otros trastornos
25 metabólicos relacionados con la insulina o la liberación de glucagón, por ejemplo, obesidad, por ejemplo, obesidad mórbida u obesidad hipotalámica o hiperinsulinémica, fístula entero cutánea y pancreaticocutánea, síndrome del intestino irritable, enfermedades inflamatorias, por ejemplo,

Enfermedad de Grave, enfermedad de intestino irritable, psoriasis o artritis reumatoide, enfermedad poliquística hepática, síndrome de *dumping*, síndrome de diarrea acuosa, diarrea relacionada con SIDA, diarrea inducida por quimioterapia, pancreatitis crónica o aguda y tumores que secretan hormonas gastrointestinales (por ejemplo, tumores de GEP, por ejemplo, vipomas, glucagonomas, insulinomas, carcinoides, y similares), neoplasias linfocíticas, por ejemplo, linfomas o leucemias, carcinoma hepatocelular, así como sangrado gastrointestinal, por ejemplo, sangrado de várices esofágicas.

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

Figuras

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

25

Figura 2: patrones de difracción de rayos X de mezclas de DOPE/GDO completamente hidratadas en solución salina a 25, 37 y 42 °C entre las proporciones en peso de DOPE/GDO de 75/25 y 35/65, como se indica en la figura. Las posiciones relativas

de los picos de difracción indican que la estructura cristalina líquida pasa de hexagonal inversa a cúbica micelar inversa (grupo espacial Fd3m) cuando aumenta el contenido de GDO.

5

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

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

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

Figura 6: perfil farmacocinético *in vivo* de la octreotida

(OCT) luego de la administración subcutánea a las ratas. Las barras de error indican una desviación estándar (n = 6). Se proporcionan las composiciones de formulación en el Ejemplo 11.

5

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

10

12.

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

15

Ejemplos

20

Materiales

Fosfatidilcolina de soja (SPC) - Lipoid S100 de Lipoid, Alemania

Dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE) - Lipoid PE 18:1/18:1 de Lipoid, Alemania

25

Dioleato de glicerol (GDO) - Rylo DG19 Pharma de Danisco, Dinamarca

α -Tocoferol (TOC) - de DSM, Suiza

Etanol (EtOH) al 99,5 % Ph. Eur. - de Solveco, Suecia

- Taurocolato de sodio (NaTC) - de Sigma-Aldrich, Suecia
- Clorhidrato de octreotida (OCT) - de PolyPeptide Labs., EUA
- Sal de pamoato de pasireotida (SOM230) - de Novartis Pharma, Suiza
- 5 Exenátido (EXT) - de Bachem, Suiza
- Propilenglicol (PG) - de Dow, Alemania
- Agua para inyección (WFI) - de B. Braun, Alemania

Ejemplo 1: preformulaciones líquidas que comprenden

10 fosfolípido y diacilglicerol

Se prepararon preformulaciones líquidas (2 g) de fosfolípido y diacilglicerol sopesando los componentes lipídicos y de solvente de acuerdo con la Tabla 1 en recipientes de 3 mL (2R) seguido de mezcla con rodillo a 40 °C hasta obtener

15 soluciones líquidas homogéneas (< 20 h). Luego de enfriarlas hasta la temperatura ambiente, se observó que todas las formulaciones eran líquidos homogéneos de baja viscosidad.

Tabla 1. Composición de preformulaciones líquidas que

20 comprenden fosfolípido y diacilglicerol (% en peso).

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

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

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

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

20 Para formulaciones de depósito a largo plazo y/o para formulaciones perorales, una propiedad fundamental está relacionada con la robustez del gel frente a la erosión/fragmentación mediante tensioactivos endógenos y/o enzimas degradantes de lípidos. Una forma de estudiar la
25 robustez *in vitro* es someter los geles lipídicos a un ambiente acuoso rico en tensioactivo y, posteriormente, medir el aumento de la turbidez (o absorbancia aparente) de la fase acuosa que resulta de los fragmentos lipídicos erosionados por el tensioactivo. Dichos fragmentos lipídicos dan lugar a

un aumento considerable de la turbidez de la solución debido a la dispersión de luz. A menudo, las sales biliares se utilizan como el tensioactivo elegido para estudiar la disolución de la formulación dada su importancia biológica y su naturaleza endógena. Por consiguiente, los geles (0.20 g) formados en PBS por las formulaciones proporcionadas en la Tabla 1 se colocaron en 5 mL de una solución de taurocolato de sodio (NaTC) al 0,1 % en PBS. Las muestras resultantes a partir de ese momento se transfirieron a una incubadora mantenida a 37 °C con velocidad de rotación de 150 rpm. Luego de 6 horas, las muestras se retiraron de la incubadora, se giraron dos veces, y la solución acuosa respectiva se transfirió a una cubeta de 1,5 mL semimicrodescartable para medir la absorbancia. Se midió la absorbancia o la turbidez (aparente) usando un espectrómetro PerkinElmer Lambda 40 UV/Vis y solamente se utilizó aire para la corrección de fondo. Los resultados del estudio de robustez se muestran en la Figura 1.

Tal como resulta evidente a partir de la Figura 1, cuanto más componente PE (DOPE) se incluye en la formulación, más robusto es el gel frente a la erosión inducida por el tensioactivo. Por ejemplo, al incluir DOPE al 50 % con respecto a SPC (SPC/DOPE = 50/50 p/p) (Formulación n.º 3 y 7 en la Tabla 1), se observa una disminución significativa de la turbidez como resultado del aumento de la robustez a la erosión inducida por el tensioactivo. Este efecto es aun más pronunciado para las formulaciones que tienen una relación en peso de SPC/DOPE de 25/75 (Formulación n.º 4) y más

pronunciado para las formulaciones que comprenden solamente el componente DOPE junto con GDO (Formulación n.º 5, 8, 9 y 10 en la Tabla 1). De hecho, las soluciones acuosas de los geles que comprenden solamente DOPE/GDO (Formulación n.º 5, 8, 9 y 10 en la Tabla 1) eran completamente transparentes a simple vista.

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

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

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

25

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

100

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

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

15

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

20

25

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

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

Se prepararon preformulaciones líquidas (2 g) de DOPE y GDO
sopesando la cantidad necesaria de los respectivos
componentes lipídicos en recipientes de 3 mL (2R), seguido de
10 la adición de EtOH a una concentración total del 10 al 15 %
en peso. La relación en peso de los lípidos en las diferentes
muestras se ubicó en el rango de DOPE:GDO = 75:25-35:65. Las
muestras se mezclaron con rodillo a 40 °C hasta obtener las
soluciones líquidas homogéneas (< 20 h). Luego de enfriarlas
15 hasta la temperatura ambiente, se observó que todas las
formulaciones eran líquidos homogéneos de baja viscosidad.
Luego, se inyectó la formulación respectiva (0,5 g) en 5 mL
de solución salina (NaCl al 0,9 % p/v) en recipientes de
vidrio para inyección de 6 mL (6R) con jeringas Luer-Lock de
20 1 mL y agujas de 23G descartables. Todas las formulaciones se
inyectaron fácilmente utilizando el tamaño de aguja de 23G.
Se permitió que los geles resultantes se equilibraran en una
mezcladora de rodillos a temperatura ambiente durante 10 días
antes de las mediciones de difracción de luz de rayos X de
25 ángulo pequeño (SAXS).

Se realizaron mediciones de SAXS sincrotrón en la línea de haz
I911 en MAX-lab (Lund University, Suecia), usando un detector
CCD Marresearch de 165 mm montado en una placa base de la

línea de haz Marresearch Desktop. Se montaron muestras cristalinas líquidas de DOPE/GDO/solución salina entre las películas de kapton en un soporte de muestras de acero en la distancia de muestra a detector de 1916,8 mm. Los difractogramas se registraron a la temperatura indicada (Figura 2) a alto vacío con una longitud de onda de 0.91 Å y el tamaño del haz de 0,25 × 0,25 mm (ancho total al máximo medio) en la muestra. El tiempo de exposición de cada muestra fue de 3 min. Las imágenes de CCD resultantes se integraron y se analizaron usando longitudes de onda y posiciones del detector calibradas. Las posiciones relativas del pico de difracción que se muestran en la Figura 2 indican que la estructura cristalina líquida pasa de hexagonal inversa (H_2) a un alto contenido de DOPE a cúbica micelar inversa (I_2 , grupo espacial $Fd3m$) cuando aumenta el contenido de GDO.

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

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

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

10

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

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

Se prepararon preformulaciones líquidas (5 g) que comprenden DOPE y GDO sopesando la cantidad necesaria de los respectivos componentes lipídicos en recipientes de 10 mL (10R) y la
25 posterior adición de EtOH. Las muestras se mezclaron con rodillo a 40 °C hasta obtener las soluciones líquidas homogéneas (< 20 h). Luego de enfriarlo a la temperatura ambiente, el clorhidrato de octreotida (OCT) se agregó a las formulaciones a concentraciones de 30 y 45 mg de base libre

de OCT/mL, respectivamente, seguido de agitación magnética hasta que se observó que las formulaciones eran líquidos homogéneos de baja viscosidad. Luego, se inyectó la formulación respectiva (0,5 g) en 5 mL de solución salina (NaCl al 0,9 % p/v) en recipientes de vidrio para inyección de 6 mL (6R) con jeringas Luer-Lock de 1 mL y agujas de 23G descartables. Las formulaciones se inyectaron fácilmente con agujas de 23G. Se permitió que los geles resultantes se equilibraran en una mezcladora de rodillos a temperatura ambiente durante 10 días antes de las mediciones de difracción de luz de rayos X de ángulo pequeño (SAXS). Las composiciones finales de las preformulaciones que comprenden OCT se proporcionan en la Tabla 4.

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

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

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

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

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

Tabla 5. Composición de preformulación líquida que comprende

DOPE, GDO, EtOH, PG y pasireotida (% en peso) La concentración de pasireotida corresponde a aproximadamente 30 mg de base libre de pasireotida/ml.

5

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

10

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

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

15

20

25

Tabla 6. Composición de preformulaciones líquidas que comprenden fosfolípido, GDO, cosolventes y OCT (% en peso).

La concentración de OCT corresponde a 45 mg de base libre de octreotida/ml.

5

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

Se inyectaron las formulaciones de la Tabla 6 en forma subcutánea a ratas Sprague-Dawley macho en un volumen de

10 dosis de 0,6 mL/kg (27 mg de base libre de octreotida/kg). Se recogieron muestras de sangre para analizar la farmacocinética antes de la dosis y a 1 hora, 6 horas, 1 día, 2 días, 5 días, 8 días, 14 días, 21 días, 28 días y 35 días

15 luego de la dosificación. Las muestras de sangre de 0,25 mL se recogieron mediante sangrado sublingual en tubos de prueba tratados con EDTA (Capiject 3T-MQK, Terumo Medical Corporation). La sangre se colocó en hielo inmediatamente después de la recolección y se centrifugó (aproximadamente 1500×g, a 5 °C durante 10 min) durante un período de 30 a 60

20 minutos. El plasma se transfirió a tubos de prueba de propileno de 1,5 mL azules adecuadamente marcados (tubos de microcentrifugación, Plastibrand, Buch & Holm) y se almacenó por debajo de -70 °C hasta transportarse en hielo seco para el análisis. Las muestras de plasma se analizaron con el kit

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

En la Figura 5 se muestran los perfiles de PK obtenidos que

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

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

10

Se prepararon preformulaciones líquidas (5 g) que comprenden fosfolípido, GDO, cosolventes y octreotida, tal como se describió en el Ejemplo 10. En la Tabla 7, se proporcionan las composiciones de la formulación final.

15

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

20

25

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

20 Se inyectaron las formulaciones de la Tabla 7 en forma subcutánea a ratas Sprague-Dawley macho en un volumen de dosis de 0,2 mL/kg (9 mg base libre OCT/kg para OCT-1 y OCT-2, y 4 mg base libre OCT/kg para OCT-3 y OCT-4). Se recogieron muestras de sangre para analizar la

25 farmacocinética antes de la dosis y a 1 hora, 6 horas, 1 día, 4 días, 6 días, 8 días, 11 días, 14 días, 18 días, 21 días, 25 días y 28 días luego de la dosificación. En el Ejemplo 10, se describe el procedimiento de recolección de muestras y el bioensayo.

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

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

25

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

Se prepararon preformulaciones líquidas (5 g) que comprenden

fosfolípido, GDO, cosolventes y octreotida tal como se describió en el Ejemplo 10. En la Tabla 8, se proveen las composiciones de la formulación final.

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

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

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

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

plasmáticos fueron similares para las otras formulaciones.

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

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

25 Las medidas de robustez cristalina líquida se tomaron con el analizador TA.XT plus Texture Analyzer (Stable Micro Systems Ltd., RU) equipado con una aguja inoxidable de 2 mm de espesor. Se registraron las dependencias de fuerza frente a distancia haciendo penetrar los geles cristalinos de líquido

alrededor de 4 mm con la aguja a una velocidad de 0,5 mm/s. Cuanto mayor es la fuerza necesaria para penetrar la aguja, mayor es la resistencia mecánica del gel.

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

REIVINDICACIONES:

1. Un preformulación que comprende una mezcla cristalina no
5 líquida de baja viscosidad de:
- a. el 25 al 55 % en peso de al menos un diacilglicerol y/o al menos un tocoferol;
 - b. el 25 al 55 % en peso de al menos un componente fosfolípido que comprende fosfolípidos que tienen
 - 10 i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 50% de fosfatidiletanolamina y
 - ii. dos cadenas de acilo, cada una de las cuales posee independientemente de 16 a 20 carbonos, donde al menos una cadena de acilo tiene al menos una insaturación en la cadena
 - 15 de carbono, y donde no hay más de cuatro insaturaciones en las dos cadenas de carbono;
 - c. del 5 al 25% en peso de al menos un solvente biocompatible, orgánico, de baja viscosidad, que contiene oxígeno;
 - 20 donde del 0,1 al 10 % en peso de al menos un agente peptídico activo que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina está disuelto o disperso en la mezcla de baja viscosidad;
- y donde la preformulación forma, o tiene la capacidad de
- 25 formar, al menos una estructura de fase cristalina líquida no laminar al entrar en contacto con un fluido acuoso.
2. Una preformulación tal como se reivindicó en la reivindicación 1, caracterizada porque dicho al menos un

agente peptídico activo es un péptido limitado de 6 a 10 α -aminoácidos, que preferentemente comprende o consta de al menos uno seleccionado del grupo compuesto por SST-14, SST-28, octreotida, lanreotida, pasireotida y vapreotida, o sus sales.

3. Una preformulación, tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque dicho agente peptídico activo comprende o consta de la sal de tartrato, pamoato, acetato o cloruro relevante.

4. Una preformulación, tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque dicho agente peptídico activo consta de pasireotida y octreotida o sales de estas.

5. Una preformulación, tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque dicha preformulación administra una dosis de agente peptídico activo en el rango de 5 a 150 mg/ml, por ejemplo, de 10 a 100 mg/ml, preferentemente de 10 a 70 mg/ml, tal como de 20 a 60 mg/ml, más preferentemente de 30 a 60 mg/ml.

6. Una preformulación, tal como se reivindicó en las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque dicha estructura de fase cristalina líquida es una estructura de fase hexagonal inversa o una estructura de fase cúbica inversa, o mezclas de ellas, preferentemente donde dicha estructura de fase cristalina líquida se selecciona de H₂, I₂ o de sus

mezclas.

7. Una preformulación, tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque cada uno de los grupos de cola no polares del componente a) constan
5 cada uno de ellos independiente y esencialmente de grupos C18 no saturados.

8. Una preformulación, tal como se reivindicó en cualquiera
10 de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el componente a) consta esencialmente de al menos un tocoferol.

9. Una preformulación, tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el
15 componente a) consta esencialmente de una mezcla de GDO y tocoferol.

10. Una preformulación, tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el
20 componente b) se selecciona de fosfatidiletanolaminas, o mezclas de fosfatidiletanolaminas con al menos uno seleccionado de fosfatidilcolinas, fosfatidilinositoles y esfingomielinas, preferentemente fosfatidilcolinas, tales como SPC y/o DOPC.

25

11. Una preformulación, tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque dicho componente fosfolípido b) comprende más del 50 % de PE, preferentemente al menos el 75 % de PE, por ejemplo, al menos

el 80 % de PE o al menos el 90 % de PE, y más preferentemente, esencialmente el 100 % de PE.

12. Una preformulación, tal como se reivindicó en cualquiera
5 de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque el componente fosfolípido b) comprende un fosfolípido que tiene grupos de cabeza polar que constan esencialmente del 100 % de fosfatidiletanolamina.

10 13. Una preformulación, tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque el componente b) consta adicionalmente de al menos un fosfolípidos que tiene

i. grupos de cabeza polar que comprenden al menos un 90 %
15 de fosfatidilcolina y

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

14. Una preformulación, tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque dicho componente fosfolípido b) comprende al menos un 10 % de PC,
25 por ejemplo al menos un 20 % de PE, o al menos un 30 % de PE, preferentemente, SPC, DOPC o mezclas de estos.

15. Una preformulación, tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada porque el

componente b) comprende más del 50 % de PE y menos de 50 % de PC, por ejemplo, el 51 % de PE y el 49 % de PC, preferentemente, aproximadamente el 70 % de PE y aproximadamente el 30 % de PC, más preferentemente, aproximadamente el 80 % de PE y aproximadamente el 20 % de PC, y más preferentemente, aproximadamente el 90 % de PE y aproximadamente el 10 % de PC.

16. Una preformulación, tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizada porque el componente fosfolípido b) forma una fase hexagonal en contacto con agua en exceso a temperaturas que varían entre 36 y 40°C.

17. Una preformulación, tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizada porque tiene una viscosidad de 0,1 a 5000 mPas.

18. Una preformulación, tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que tiene una solución molecular, una estructura de fase L_2 y/o L_3 .

19. Una preformulación, tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, que tiene una relación de a) con respecto a b) de entre 80:20 y 5:95 en peso, preferentemente en el rango de 40:60 a 60:40.

20. Una preformulación, tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizada porque el

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

21. Una preformulación, tal como se reivindicó en cualquiera
5 de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizada porque el
componente c) comprende etanol, NMP o mezclas de estos.

22. Una preformulación, tal como se reivindicó en cualquiera
de las reivindicaciones 1 a 21, que comprende adicionalmente
10 hasta el 10 % en peso de a)+b) de un anfifilo cargado.

23. Una preformulación, tal como se reivindicó en cualquiera
de las reivindicaciones 1 a 22, que comprende adicionalmente:
d. del 1 al 20 % en peso de al menos un solvente polar de
15 los componentes a) + b) + c) + d), preferentemente donde
dicho solvente polar tiene una constante dieléctrica de al
menos 28 medida a 25 °C, más preferentemente al menos 30
medida a 25 °C.

20 24. Una preformulación, tal como se reivindicó en la
reivindicación 23, donde el componente d) comprende o consta
de agua o propilenglicol o mezclas de estos.

25 25. Una preformulación, tal como se reivindicó en la
reivindicación 23 o en la reivindicación 24, caracterizada
porque el componente d) comprende al menos 2 % de agua.

26. Una preformulación, tal como se reivindicó en cualquiera
de las reivindicaciones 23 a 25, caracterizada porque el

componente d) se encuentra presente a un nivel del 1,2 al 20 % en peso, preferentemente del 2 al 20 % en peso, más preferentemente del 5 al 18 % en peso, más preferentemente del 8 al 15 % en peso.

5

27. Una preformulación, tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, caracterizada porque el componente c) comprende al menos un solvente orgánico, biocompatible, monoalcohólico, preferentemente al menos uno
10 seleccionado del grupo que consta de etanol, propanol, isopropanol o mezclas de estos, más preferentemente etanol.

28. Una preformulación, tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, caracterizada porque el
15 componente c) comprende NMP o mezclas de NMP y etanol.

29. Una preformulación, tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 23 a 28, en la cual los componentes c) y d) combinados se encuentran presentes en un nivel total
20 menor o igual al 30 % en peso, más preferentemente al 25 % en peso, por ejemplo en el rango del 15 al 20 % en peso.

30. Una preformulación, tal como se reivindicó e cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, que es administrable por
25 inyección.

31. Una preformulación, tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, que es administrable mediante rociado, inmersión, enjuague, aplicación desde una

almohadilla o un rodillo esférico, pintura, goteo, rociado en aerosol o rociado por bomba.

32. Una preformulación inyectable, tal como se reivindicó en
5 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, que forma un depósito que proporciona administración continua del agente activo durante al menos dos semanas, caracterizada porque dicho agente activo comprende al menos uno seleccionado de
a. octreotida;
10 b. pasireotida.

33. Un método de administración de un agente peptídico activo que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina a un ser humano o a un animal no humano
15 (preferentemente, un mamífero) que comprende la administración de una preformulación caracterizada porque dicha preformulación es una preformulación tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32.

- 20 34. Un método para preparar una composición cristalina líquida que comprende exponer una preformulación a un fluido acuoso *in vivo*, caracterizada porque dicha preformulación es una preformulación tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32.

25

35. Un proceso para la formación de una preformulación adecuada para la administración de un agente peptídico activo que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina a un sujeto (preferentemente, un mamífero).

Dicho proceso comprende la formación de una mezcla cristalina no líquida de baja viscosidad de

- a. el 25 al 55 % en peso de al menos un diacilglicerol y/o al menos un tocoferol;
- 5 b. el 25 al 55 % en peso de al menos un componente fosfolípido que comprende fosfolípidos que tienen
 - i. grupos de cabeza polar que comprenden más del 50% de fosfatidiletanolamina y
 - 10 ii. dos cadenas de acilo, cada una de las cuales posee independientemente de 16 a 20 carbonos, donde al menos una cadena de acilo tiene al menos una insaturación en la cadena de carbono, y donde hay no más de cuatro insaturaciones en las dos cadenas de carbono;
- c. el 5 al 25% en peso de al menos un solvente biocompatible, 15 orgánico, de baja viscosidad, que contiene oxígeno; y disolver o dispersar del 0,1 al 10 % en peso de al menos un agente peptídico activo que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina en la mezcla de baja viscosidad o en al menos uno de los componentes a, b o c antes de la 20 formación de la mezcla de baja viscosidad.

36. Un proceso, tal como se reivindicó en la reivindicación 35, caracterizado porque dicha preformulación es una preformulación tal como se reivindicó en cualquiera de las 25 reivindicaciones 1 a 32.

37. El uso de una mezcla cristalina, no líquida, de baja viscosidad de:

- a. el 25 al 55 % en peso de al menos un diacilglicerol y/o

al menos un tocoferol;

b. el 25 al 55 % en peso de al menos un componente fosfolípido que comprende fosfolípidos que tienen

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

5 fosfatidiletanolamina y

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

10 las dos cadenas de carbono;

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

donde el 0,1 al 10 % en peso de al menos un agente peptídico activo que comprende al menos un agonista del receptor de

15 somatostatina se disuelve o se dispersa en la mezcla de baja viscosidad, en la fabricación de una preformulación para usarse en la administración sostenida de dicho agente activo, donde dicha preformulación es capaz de formar al menos una estructura de fase cristalina líquida no laminar al entrar en

20 contacto con un fluido acuoso.

38. El uso, tal como se reivindicó en la reivindicación 37, caracterizado porque dicha preformulación es una preformulación tal como se reivindicó en cualquiera de las

25 reivindicaciones 1 a 32.

39. Un método de tratamiento o profilaxis de un sujeto humano o animal no humano, que comprende la administración de una preformulación tal como se reivindicó en cualquiera de

las reivindicaciones 1 a 32.

40. El método de la reivindicación 39 para tratar una
afección seleccionada de la enfermedad de Cushing, la
5 acromegalia, la diabetes mellitus tipo I o tipo II,
especialmente sus complicaciones, por ejemplo, la angiopatía,
la retinopatía diabética proliferativa, el edema macular
diabético, la nefropatía, la neuropatía y el fenómeno del
alba, y otros trastornos metabólicos relacionados con la
10 liberación de insulina o glucagón, por ejemplo, la obesidad,
por ejemplo, la obesidad mórbida o la obesidad hipotalámica o
hiperinsulinémica, la fístula enterocutánea y
pancreaticocutánea, el síndrome del intestino irritable, las
enfermedades inflamatorias, por ejemplo, la enfermedad de
15 Grave, el síndrome de intestino irritable, la psoriasis o la
artritis reumatoidea, la enfermedad renal policística, el
síndrome de *dumping*, el síndrome de diarrea acuosa, la
diarrea asociada al SIDA, la diarrea inducida por
quimioterapia, la pancreatitis crónica o aguda y los tumores
20 secretores de hormonas gastrointestinales (por ejemplo, los
tumores GEP, por ejemplo vipomas, glucagonomas, insulinomas,
carcinoides y similares), las neoplasias linfocíticas, por
ejemplo, linfomas o leucemias, carcinoma hepatocelular, así
como también sangrado gastrointestinal, por ejemplo, el
25 sangrado de várices esofágicas.

41. El método de la reivindicación 39 para la profilaxis de
al menos una afección seleccionada de la enfermedad de
Cushing, la acromegalia, la diabetes mellitus tipo I o tipo

II, especialmente sus complicaciones, por ejemplo, la angiopatía, la retinopatía diabética proliferativa, el edema macular diabético, la nefropatía, la neuropatía y el fenómeno del alba, y otros trastornos metabólicos relacionados con la liberación de insulina o glucagón, por ejemplo, la obesidad, por ejemplo, la obesidad mórbida o la obesidad hipotalámica o hiperinsulinémica, la fístula enterocutánea y pancreaticocutánea, el síndrome del intestino irritable, enfermedades inflamatorias, por ejemplo, la enfermedad de Grave, el síndrome de intestino irritable, la psoriasis o la artritis reumatoidea, la enfermedad renal policística, el síndrome de *dumping*, el síndrome de diarrea acuosa, la diarrea asociada al SIDA, la diarrea inducida por quimioterapia, la pancreatitis aguda o crónica, los tumores secretores de hormonas gastrointestinales (por ejemplo, tumores GED, por ejemplo, vipomas, glucagonomas, insulinomas, carcinoides y similares), las neoplasias linfocíticas, por ejemplo, linfomas o leucemias, el carcinoma hepatocelular, así como el sangrado gastrointestinal, por ejemplo, el sangrado de várices esofágicas.

42. Un dispositivo de administración prellenado que contiene una preformulación tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32.

25

43. El dispositivo, tal como se reivindicó en la reivindicación 42, que se compone de una jeringa o un barril de jeringa, un inyector sin agujas, un inyector de uso múltiple o único, un cartucho o un vial.

44. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 43 que contiene una única dosis de 1 a 200 mg, preferentemente de 1 a 150 mg, de agente peptídico activo que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina, preferentemente pamoato de pasireotida.

45. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 44 que contiene un agente peptídico activo que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina, preferentemente pamoato de pasireotida, a alrededor de 0,2 a 4 mg por día entre administraciones planificadas, preferentemente alrededor de 0,6 a 3 mg por día y, particularmente, de 1 a 2 mg/día.

15

46. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 45 que contiene un volumen total para administración de no más de 5 ml, preferentemente de no más de 2 ml, y más preferentemente de alrededor de 1,5 ml.

20

47. Un kit que comprende un dispositivo de administración tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 42 a 46.

25

RESUMEN

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

5

a. el 25 al 55 % en peso de al menos un diacilglicerol y/o al menos un tocoferol;

b. el 25 al 55 % en peso de al menos un componente fosfolípido que comprende fosfolípidos que tienen

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

ii. dos cadenas de acilo, cada una de las cuales posee independientemente de 16 a 20 carbonos, donde al menos una cadena de acilo tiene al menos una insaturación en la cadena

15 de carbono, y donde hay no más de cuatro insaturaciones en las dos cadenas de carbono;

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

donde del 0,1 al 10 % en peso de al menos un agente peptídico

20 activo que comprende al menos un agonista del receptor de somatostatina está disuelto o disperso en la mezcla de baja viscosidad;

y donde la preformulación forma, o tiene la capacidad de formar, al menos una estructura de fase cristalina líquida no

25 laminar al entrar en contacto con un fluido acuoso. La invención se relaciona adicionalmente con métodos de tratamiento que comprenden la administración de tales composiciones y con dispositivos de administración precargados y kits que contienen las formulaciones.

1/10

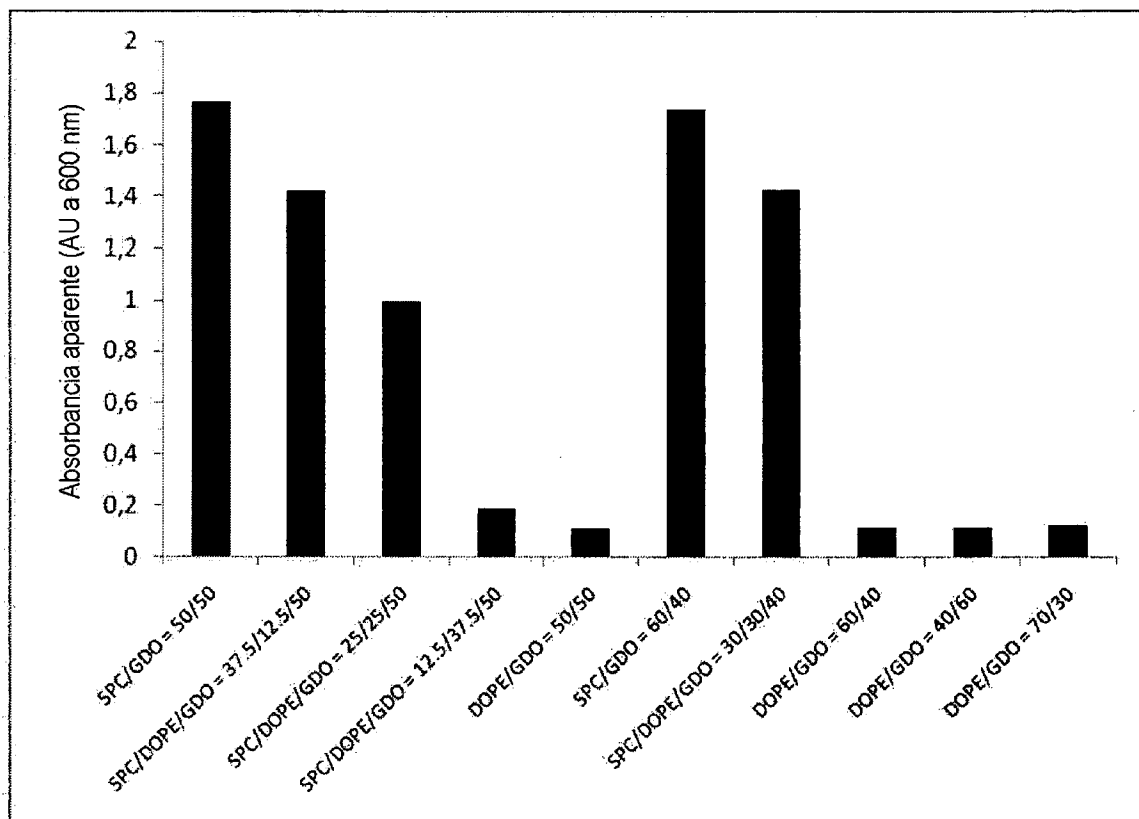


Figura 1: absorbancia aparente (turbidez) de la fase acuosa medida a 600 nm para geles con las composiciones lipídicas indicadas (% en peso) incubadas en taurocolato de sodio al 0,1 % en peso (NaTC). Los geles se incubaron a 37 °C durante 6 horas con agitación moderada (150 rpm). Véase también la Tabla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

2/10

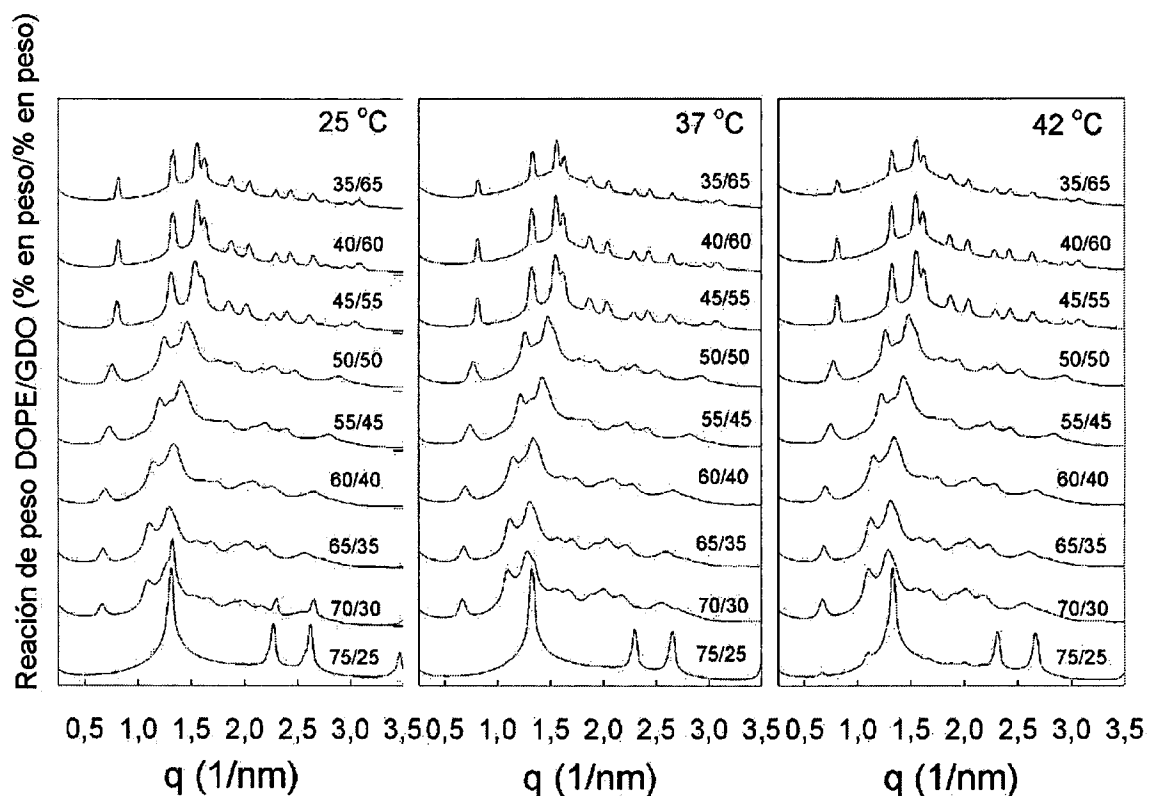


Figura 2. Patrones de difracción de rayos X de mezclas de DOPE/GDO completamente hidratadas en solución salina a 25, 37 y 42 °C entre las relaciones en peso de DOPE/GDO de 75/25 y 35/65, como se indica en la figura. Las posiciones relativas de los picos de difracción indican que la estructura cristalina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

3/10

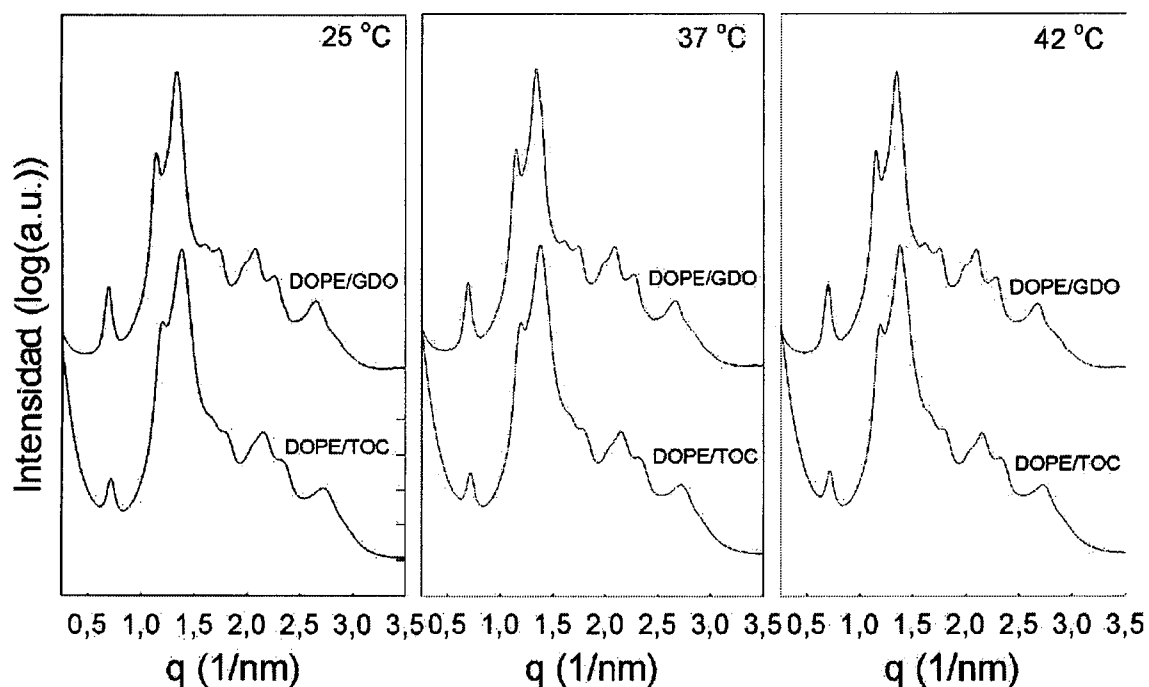


Figura 3. Patrones de difracción de rayos X de las mezclas de DOPE/GDO (60/40 en peso) y DOPE/TOC (60/40 en peso) totalmente hidratadas en una solución salina a 25, 37 y 42 °C. Las posiciones de los picos de difracción relativos indican la misma estructura cristalina líquida cúbica micelar inversa (Fd3m)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

4/10

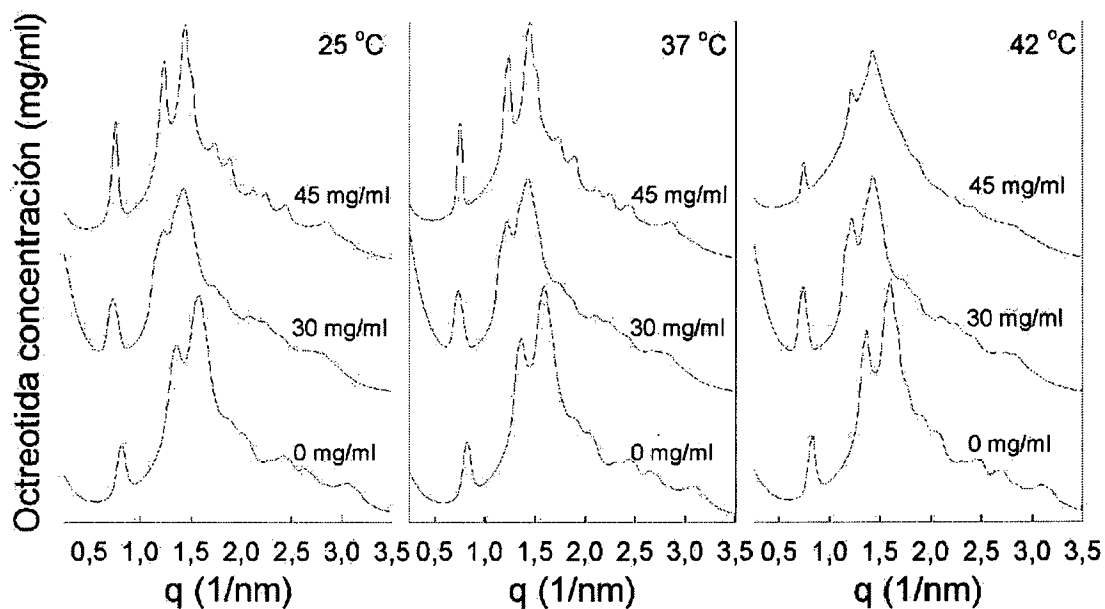


Figura 4. Patrones de difracción de rayos X de las mezclas de DOPE/GDO (50/50 en peso) completamente hidratadas (en solución salina (NaCl al 0,9 % p/v)) que incluyen octreotida a 25, 37 y 42 °C. La concentración de octreotida en la formulación lipídica respectiva se indica en la figura. Las posiciones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

5/10

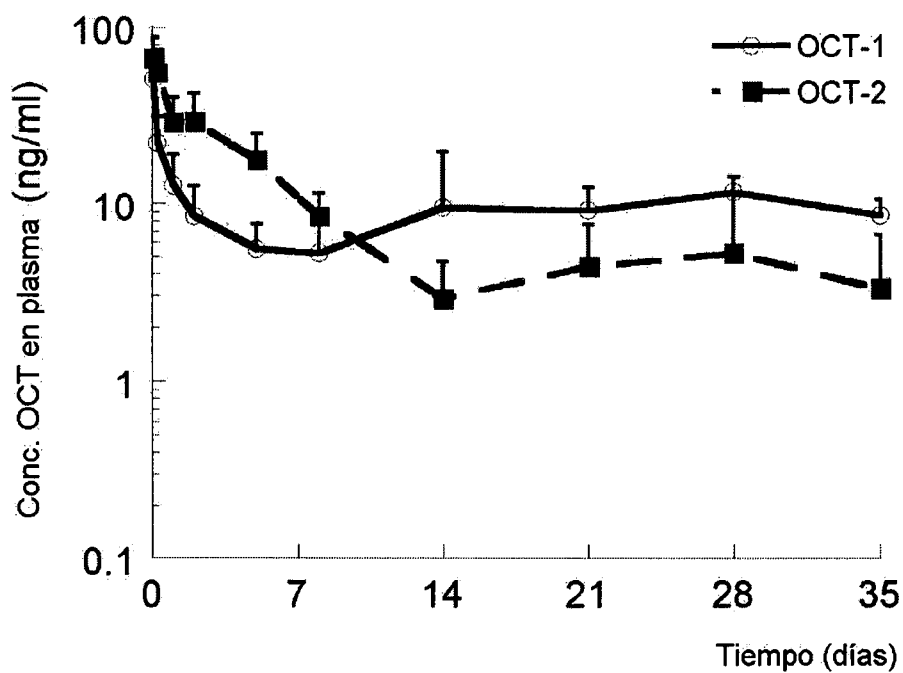


Figura 5. Perfil farmacocinético *in vivo* de octreotida (OCT) luego de la administración subcutánea a ratas. Las barras de error indican una desviación estándar ($n = 6$). Se proporcionan las composiciones de formulación en el Ejemplo 10.

6/10

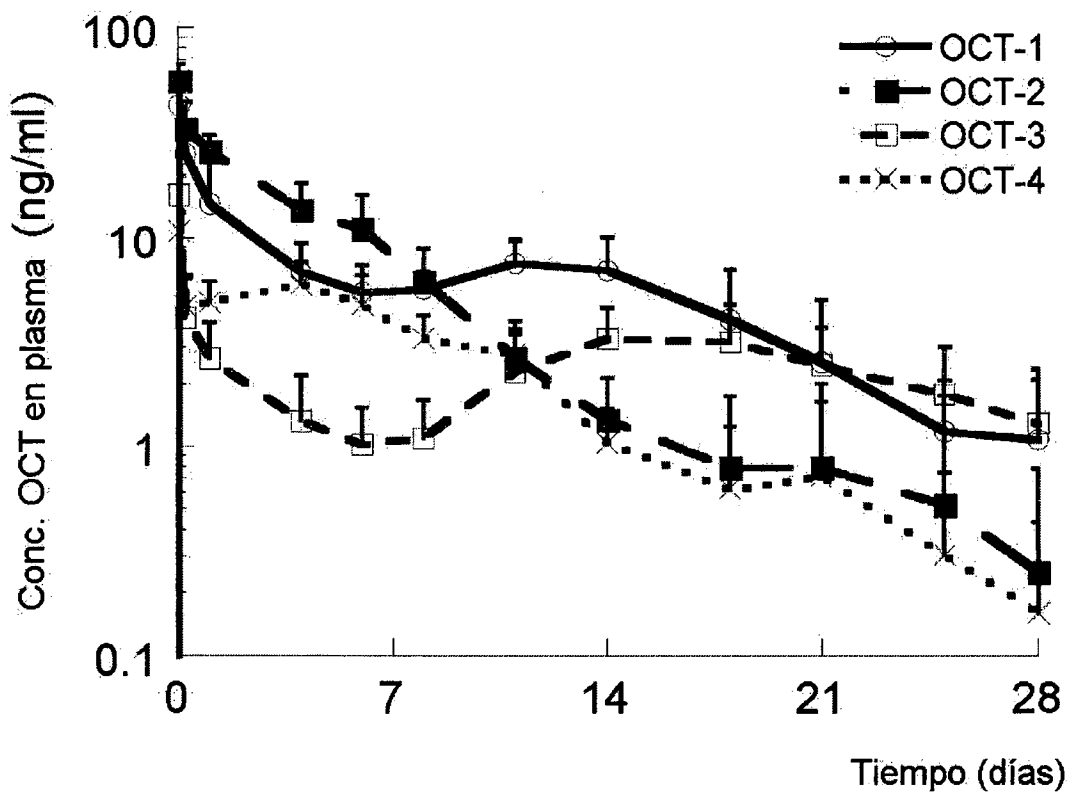


Figura 6. Perfil farmacocinético *in vivo* de octreotida (OCT) luego de la administración subcutánea a ratas. Las barras de error indican una desviación estándar ($n = 6$). Se proporcionan las composiciones de formulación en el Ejemplo 11.

7/10

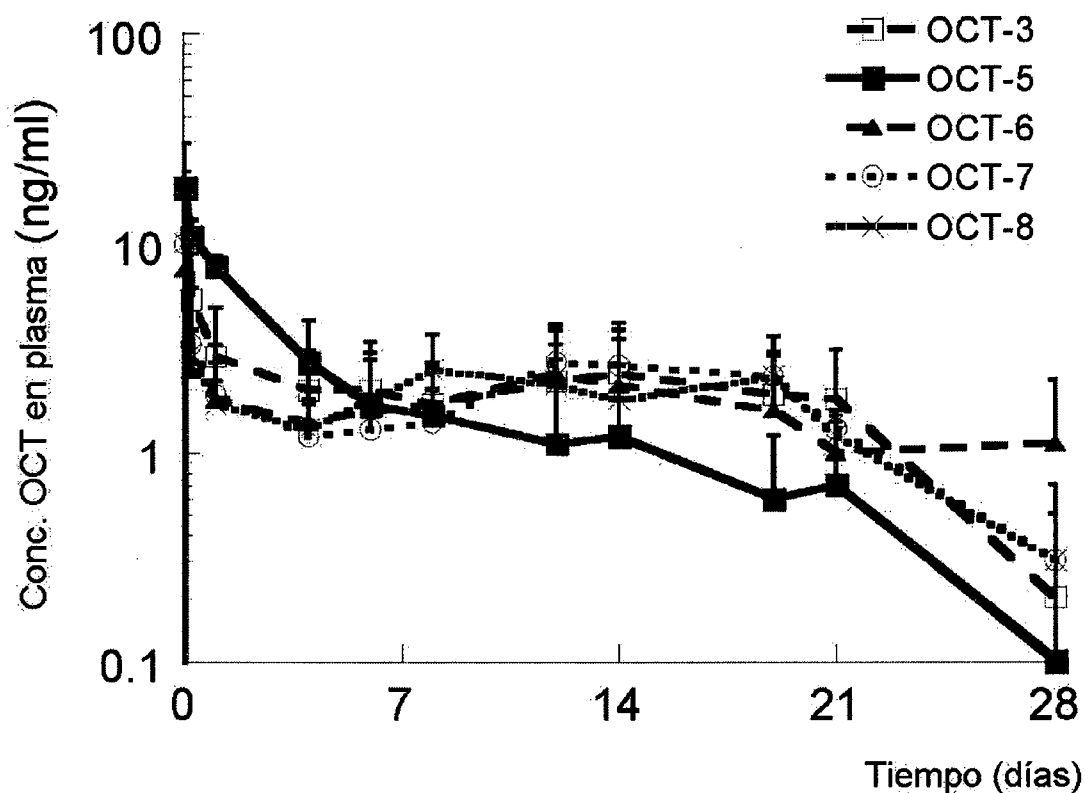


Figura 7. Perfil farmacocinético *in vivo* de octreotida (OCT) luego de la administración subcutánea a ratas. Las barras de error indican una desviación estándar ($n = 6$). Se proporcionan las composiciones de formulación en el Ejemplo 12.

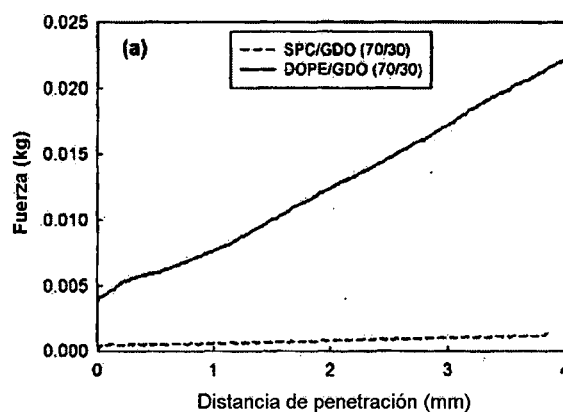


Figura 8 (a). Comparación de la robustez mecánica de los geles cristalinos líquidos formados por las mezclas de DOPE/GDO y SPC/GDO en solución acuosa (PBS, pH 7,4). Se investigaron y compararon las siguientes relaciones en peso de fosfolípido/GDO: 70:30.

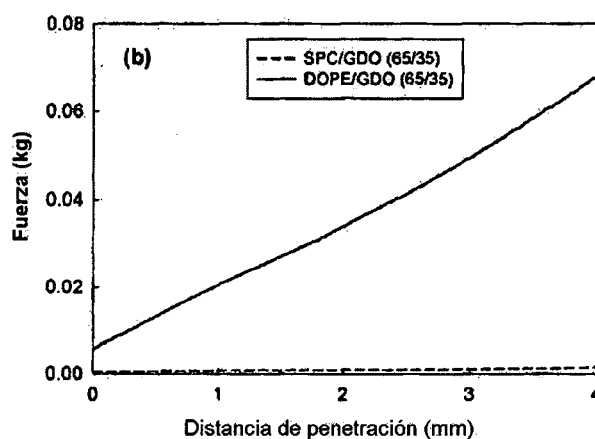


Figura 8 (b). Comparación de la robustez mecánica de los geles cristalinos líquidos formados por las mezclas de DOPE/GDO y SPC/GDO en solución acuosa (PBS, pH 7,4). Se analizaron y compararon las siguientes relaciones en peso de

fosfolípido/GDO: 65:35.

9/10

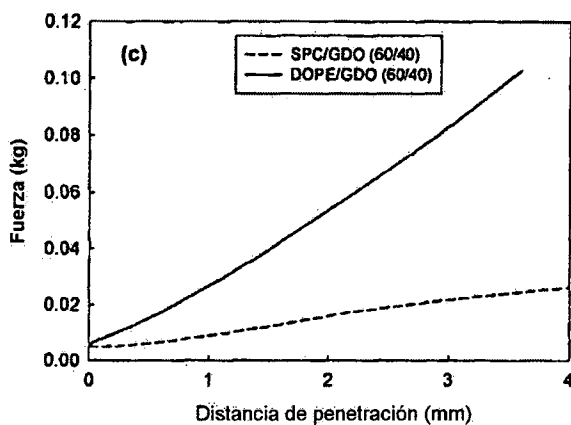


Figura 8 (c). Comparación de la robustez mecánica de los geles cristalinos líquidos formados por las mezclas de DOPE/GDO y SPC/GDO en solución acuosa (PBS, pH 7,4). Se analizaron y compararon las siguientes relaciones en peso de fosfolípido/GDO: 60:40.

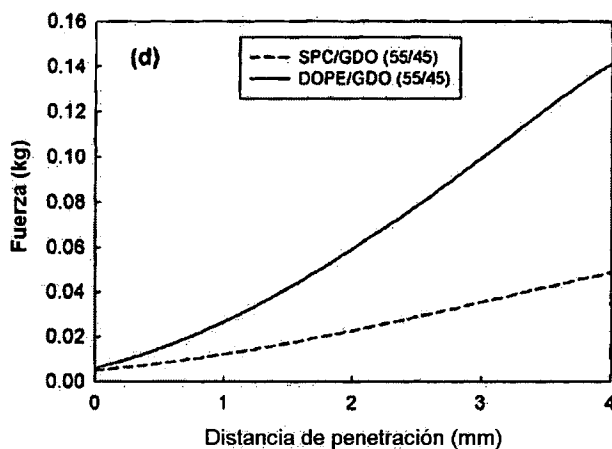


Figura 8 (d). Comparación de la robustez mecánica de los geles cristalinos líquidos formados por las mezclas de

DOPE/GDO y SPC/GDO en solución acuosa (PBS, pH 7,4). Se analizaron y compararon las siguientes relaciones en peso de fosfolípido/GDO: 55:45.

10/10

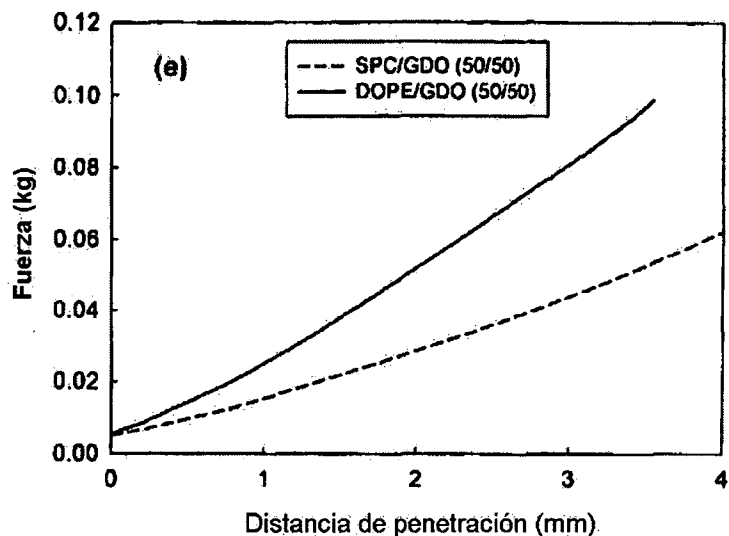


Figura 8 (e). Comparación de la robustez mecánica de los geles cristalinos líquidos formados por las mezclas de DOPE/GDO y SPC/GDO en solución acuosa (PBS, pH 7,4). Se analizaron y compararon las siguientes relaciones en peso de fosfolípido/GDO: 50:50.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0069876

Bogotá D.C., Julio 02 de 2014 - 15:25:09

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	636214666	02/07/2014	1.828.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
37 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	1.147.000.00
				\$1.147.000.00

SON: **UN MILL&OACUTE;N CIENTO CUARENTA Y SIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-142113- 00000-0000

Fecha: 2014-07-02 15:50:31
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 140

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

Julio 2 de 2014 - 15:25:11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0069875

Bogotá D.C., Julio 02 de 2014 - 15:25:09

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	636214666	02/07/2014	1.828.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-142113- 00000-0000

Fecha: 2014-07-02 15:50:31
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 140

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

Julio 2 de 2014 - 15:25:11



No. 14-142113- -00000-0000

Fecha: 2014-07-02 15:50:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIL ☐

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 incorpore al 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 ☐