

COMPOSICIONES TERAPÉUTICAS ESTABLES EN SOLVENTES POLARES APROTICOS Y MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE LAS MISMAS

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención pertenece al campo de las técnicas médica y farmacéutica. Ciertas modalidades se refieren en general a formulaciones de solventes apróticos terapéuticos compatibles con plásticos y/o caucho que comprenden uno o más ingredientes farmacéuticos activos que pueden usarse como formulaciones terapéuticas para tratar, prevenir y/o diagnosticar enfermedades, trastornos y afecciones médicas en mamíferos, particularmente en
10 humanos. En particular, la invención se refiere al uso de solventes polares apróticos, agua y al menos un agente estabilizador de ionización para preparar formulaciones terapéuticas estables, compatibles con el dispositivo, disolviendo un agente terapéutico (ingrediente farmacéutico activo) en un sistema de solvente polar aprótico que luego puede ser utilizado con varios dispositivos para la administración de la formulación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Las formulaciones parenterales preparadas en sistemas de solventes polares apróticos (por ejemplo, un sistema de solvente basado en DMSO) se benefician de una estabilidad mejorada de la molécula de fármaco debido a la ausencia de rutas de degradación mediadas por agua. Se sabe que estas rutas, que incluyen hidrólisis, desamidación e isomerización del
20 ácido aspártico, son en gran parte responsables de la inestabilidad de péptidos y proteínas en formulaciones de base acuosa. Además, también se sabe que la hidrólisis promueve la inestabilidad química con fármacos de molécula pequeña. Investigaciones anteriores han demostrado la estabilidad mejorada de las formulaciones de péptidos y moléculas pequeñas de baja humedad en DMSO en relación con las soluciones acuosas (véanse, por ejemplo, las
25 patentes de los Estados Unidos Números 9,339,545 y 10,485,850, cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia en su totalidad).

 Sin embargo, un inconveniente de trabajar con solventes orgánicos biocompatibles (por ejemplo, DMSO) es que muchos materiales comerciales, por ejemplo, plásticos, se pueden disolver en estos sistemas no acuosos. Además, los solventes orgánicos pueden ser potentes
30 extractores de compuestos (por ejemplo, antioxidantes, plastificantes) usados en componentes elastoméricos comerciales (por ejemplo, tubos de caucho). En consecuencia, muchos sistemas de cierre de recipientes (CCS por sus siglas en inglés) disponibles comercialmente, tales como los equipos de infusión (venoclisis) y las bombas, no son compatibles con las formulaciones basadas en DMSO debido a problemas de disolución, extracción y degradación.

35 Los procedimientos alternativos para obtener bombas y equipos de infusión compatibles con DMSO han sido desarrollar componentes específicos compatibles con DMSO, que son muy costosos y que requieren largos plazos de desarrollo y validación.

Sigue existiendo la necesidad de una plataforma de formulación que reúna la estabilidad y la solubilidad proporcionadas por los sistemas de solventes polares apróticos, al mismo tiempo que proporcione compatibilidad con una variedad de dispositivos, recipientes y similares.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

5 Las modalidades descritas en este documento proporcionan un procedimiento que mejora la compatibilidad de la formulación con materiales, dispositivos, recipientes y/o una o más vías de flujo, eliminando el requerimiento de costosos componentes especializados o vías de flujo. La importancia comercial de las formulaciones compatibles es que permite formulaciones a base de DMSO que son compatibles con varios componentes de plástico y
10 caucho (elastoméricos) utilizados en bombas, equipos de infusión, recipientes, etc. listos para utilizarse y comercialmente disponibles. En general, las formulaciones preparadas a partir de solventes orgánicos biocompatibles (por ejemplo, solventes polares apróticos) a menudo son incompatibles con el plástico, el caucho y otros materiales utilizados en dispositivos, recipientes y equipos de infusión.

15 Una ventaja que tienen las formulaciones actuales sobre las formulaciones a base de DMSO de baja humedad, que típicamente tienen un límite superior del 10% de contenido de humedad, es que acorta los tiempos de desarrollo y reduce el costo asociado con la producción de un equipo de infusión compatible con solventes y/o la o las trayectorias de fluido compatibles con solventes, porque no hay necesidad de materiales especializados (por ejemplo, plásticos, polímeros, elastómeros) en la vía de flujo del fluido. La introducción de tales materiales
20 compatibles a menudo requiere un gasto considerable en términos de tiempo y costo, en particular para dispositivos que ya se han sometido a revisión reglamentaria y han sido aprobados para uso comercial.

Debido a la adición de humedad, la estabilidad general de la formulación puede
25 disminuir debido al aumento de las rutas de degradación mediadas por agua (por ejemplo, hidrólisis). Además, algunas moléculas que son propensas a gelificarse y agregarse en solventes polares apróticos tales como DMSO (por ejemplo, glucagón) pueden ser más susceptibles a cierto grado de inestabilidad física en una formulación basada en solvente con alto contenido de humedad. Se ha descubierto que para reducir la inestabilidad física en una
30 formulación con un contenido de humedad más alto se requiere una protonación adicional (por ejemplo, la adición de un ácido y/o base), lo que a su vez puede incrementar la velocidad de degradación química. En consecuencia, una formulación con alto contenido de humedad puede no exhibir una estabilidad a largo plazo comparable a la de las formulaciones no acuosas con poca o ninguna humedad añadida (por ejemplo, menos de aproximadamente un 10% de agua).
35 Sin embargo, dependiendo de la aplicación, pueden ser suficientes diferentes perfiles de estabilidad. Por ejemplo, una formulación de rescate generalmente requiere al menos 1-2 años de estabilidad a temperatura ambiente, ya que un paciente deberá llevar consigo

constantemente el producto. Por otro lado, una formulación para su uso en un sistema de suministro basado en bomba puede almacenarse a largo plazo en un refrigerador o congelador y sacarse del almacenamiento a baja temperatura antes de su uso en una bomba. En consecuencia, este tipo de formulación solo puede requerir estabilidad a temperatura ambiente a corto plazo (1-3 meses) e incluso estabilidad a alta temperatura a corto plazo (por ejemplo, 3-7 días a temperatura corporal o sobre el cuerpo (35-37 °C), ya que la formulación se almacenará en la bomba durante el tiempo que la bomba esté adherida al paciente). Para el último tipo de aplicación, los datos de las formulaciones con alto contenido de humedad que se presentan en este documento indican que es un procedimiento viable para mejorar la compatibilidad con materiales usados comercialmente, tales como plásticos y componentes elastoméricos (caucho). En este documento se describe el desarrollo de formulaciones que mantienen suficiente estabilidad física y química de una molécula terapéutica en presencia de un alto contenido de humedad (por ejemplo, > 10%).

Una ventaja adicional de las formulaciones basadas en solventes polares apróticos de humedad aumentada es un punto de congelación bajo obtenido con tales sistemas de solventes. Por ejemplo, el DMSO puro se congela a 18 °C, mientras que el agua se congela a 0 °C. Sin embargo, cuando se mezclan entre sí, el DMSO y el agua forman una mezcla que exhibe un punto de congelación mínimo de aproximadamente -70 °C a aproximadamente 30-35% (p/p) de humedad agregada. Un beneficio de este bajo punto de congelación es que estas formulaciones se pueden almacenar en un refrigerador (2-8 °C) o congelador (-20 °C) para un almacenamiento a largo plazo (lo cual inhibirá la degradación química) sin sufrir ningún tipo de ciclo de congelación-descongelación que puede promover la inestabilidad física y química.

Ciertas modalidades están dirigidas a formulaciones de solventes polares apróticos que comprenden: (a) un agente terapéutico; (b) un excipiente estabilizador de ionización; (c) un solvente polar aprótico; y (d) más del 10% v/v hasta aproximadamente 50% v/v de agua. En aspectos particulares, el contenido de humedad es de 20, 25, 30, 35 a 40% v/v, incluyendo todos los valores e intervalos entre ellos. En ciertos aspectos, la formulación de solvente aprótico es compatible con una vía de flujo de un recipiente y/o dispositivo. En ciertos casos, el solvente polar aprótico a una concentración superior al 85% v/v hasta 100% v/v es incompatible con la vía de flujo del dispositivo. En ciertos aspectos, el solvente polar aprótico está presente como máximo o en aproximadamente 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55 a 50% v/v, incluidos todos los valores e intervalos entre ellos. En ciertos aspectos, los componentes de la vía de flujo del dispositivo pueden comprender caucho, elastómeros, termoplásticos, plásticos termoestables, poliestirenos, alcoholes polivinílicos, polivinilpirrolidonas, óxidos de polialquileno, acrilamidas, ácidos acrílicos, celulosa, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, amidas de celulosa, acetatos de polivinilo, ácidos policarboxílicos, poliamidas, poliacrilamida, copolímeros de ácidos maleico/acrílico, polisacáridos, gomas naturales y/u otros materiales incompatibles con

solventes. Los componentes de la vía de flujo del dispositivo pueden incluir uno o más de policarbonato (PC), acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS), meta-acrilonitrilo-butadieno-estireno (MABS), tereftalato de polietilen-glicol (PETG), tereftalato de poli-ciclohexilendimetilen-glicol (PCTG), tereftalato de polietileno (PETE), dimetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, dextrina, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, maltodextrina, polimetacrilatos, poliestireno (PS), poliisobutileno (PIB), metacrilato de polimetilo (acetato de etilo) (PMMA), acetato de etilenvinilo (EVA), cloruro de polivinilo (PVC), poliuretano termoplástico (TPU), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polietileno de alta densidad (HDPE), polietileno de baja densidad (LDPE), poliuretano o mezclas de los mismos.

En ciertos aspectos, el agente terapéutico es un péptido o una sal del mismo. En ciertos casos, el péptido se administra mediante infusión (venoclisis) (continua o intermitente) a lo largo del tiempo, por ejemplo, durante al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 horas o durante un período de varios días, por ejemplo, de 1 día a 1 semana (es decir, un día, dos días, tres días, cuatro días, cinco días, seis días y hasta siete días). El péptido o la sal del mismo se puede disolver en una cantidad de aproximadamente 0.01, 0.1, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 5.0 mg/ml hasta el límite de solubilidad del péptido o la sal del mismo. En ciertos aspectos, el péptido es un péptido de glucagón, un análogo de glucagón, un mimético de glucagón o una sal del mismo.

Se puede disolver al menos un excipiente estabilizador de ionización en el solvente aprótico en una cantidad para estabilizar la ionización del agente terapéutico. En ciertos aspectos, el excipiente estabilizador de ionización está a una concentración de 0.01 mM a menos de 200 mM. El excipiente estabilizador de ionización puede ser, pero no se limita a, un ácido mineral. El ácido mineral puede seleccionarse entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. El excipiente estabilizador de ionización también puede ser un ácido orgánico (ácidos que tienen un grupo funcional ácido carboxílico -COOH). Los ejemplos no limitantes de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido cítrico y aminoácidos. En ciertos aspectos, el solvente aprótico es DMSO. En aspectos particulares, el excipiente estabilizador de ionización es un ácido mineral y el solvente aprótico es DMSO.

Las formulaciones pueden incluir además un conservante a menos del 10, 5 o 3% p/v. En ciertos aspectos, el conservante es alcohol bencílico.

Las formulaciones pueden incluir además un disacárido a menos del 10, 5 o 3% p/v. En aspectos particulares, el disacárido es trehalosa.

En determinadas modalidades, la formulación puede tener un punto de congelación inferior a 0°C, preferiblemente inferior a -20°C, o más preferiblemente entre -50°C y -70°C.

Las formulaciones pueden ser compatibles con varios dispositivos que almacenan y/o administran las formulaciones. Los ejemplos no limitantes incluyen un dispositivo que comprende un equipo de infusión conectado a una bomba, capaz de administrar

parenteralmente la formulación a un sujeto. Alternativamente, el dispositivo puede ser una bomba de parche que se conecta directamente al paciente y no requiere un equipo de infusión externo.

5 Ciertas modalidades están dirigidas a métodos para tratar la hipoglucemia, mediante la administración de una cantidad eficaz de una formulación descrita en el presente documento, a un sujeto que lo necesite. En ciertos aspectos, las formulaciones administradas se proporcionan o almacenan en un dispositivo o recipiente que comprende componentes que no son compatibles con una formulación que tiene un solvente polar aprótico en una cantidad superior al 90% (v/v) de la formulación. En ciertos aspectos, la formulación se administra mediante
10 infusión. En aspectos particulares, la administración es mediante infusión a través de una bomba que puede conectarse en serie a un equipo de infusión. La infusión puede ser una infusión continua y/o con bomba de bolo.

Ciertas modalidades están dirigidas a métodos para formular de manera estable un péptido de glucagón, que comprenden las etapas de: (a) mezclar al menos un excipiente
15 estabilizador de ionización con un solvente aprótico para formar una mezcla de excipiente estabilizador de ionización/solvente aprótico; (b) disolver un agente terapéutico en la mezcla de excipiente estabilizador de ionización/solvente aprótico; y (c) añadir agua a la mezcla de excipiente estabilizador de ionización/solvente aprótico dando como resultado un contenido de humedad de entre más del 10% v/v y aproximadamente 80% v/v, preferiblemente entre
20 aproximadamente 20% v/v y aproximadamente 50% v/v, formando una formulación de solvente aprótico compatible con la vía de flujo del dispositivo. En ciertos aspectos, el excipiente estabilizador de ionización es ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o una combinación de los mismos. El excipiente estabilizador de ionización puede estar, pero no es necesario, a una concentración entre 0.1 mM y 200 mM.

25 Sin desear estar ligado a la teoría, estas soluciones de solventes polares apróticos de humedad aumentada (por ejemplo, soluciones basadas en DMSO) proporcionan un agente terapéutico que va a estar rodeado preferentemente por moléculas de solvente que no son agua, que solvatan fuertemente el agente terapéutico a través de la formación de puentes de hidrógeno (donde el solvente polar aprótico es un fuerte aceptor de puentes de hidrógeno, y el
30 agente terapéutico (por ejemplo, las aminas de la cadena principal) actúan como donantes de puentes de hidrógeno). La humedad puede desplazar algunas de las moléculas de solvente que solvatan el péptido, pero el agente terapéutico permanecerá asociado preferentemente con el solvente que no es agua, excluyendo así el agua, que puede entonces interactuar principalmente con el recipiente (es decir, los componentes de plástico y caucho del sistema de
35 infusión o vía de fluido de la bomba). La menor interacción del solvente no acuoso con el recipiente promueve la compatibilidad, mientras que la interacción del solvente no acuoso con el agente terapéutico permite que la formulación mantenga una estabilidad física y química

aceptable que excede la estabilidad de formulaciones acuosas comparables.

El contenido de humedad requerido para promover la compatibilidad con un dispositivo puede variar (por ejemplo, dependiendo de los materiales que comprenden la vía de flujo de fluido del dispositivo). En determinadas modalidades, el contenido de humedad puede ser superior al 10%, por ejemplo, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55% %, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75% y aproximadamente 80% (todo v/v), incluidos todos los valores e intervalos entre ellos. En ciertos aspectos, el contenido de humedad puede estar entre aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40% y aproximadamente 45%, hasta aproximadamente 50% (todo v/v), incluidos todos los valores e intervalos entre ellos. Por tanto, como se utiliza en este documento, un "sistema de solvente polar aprótico" incluye al menos un solvente polar aprótico (por ejemplo, DMSO) y agua para producir un contenido de humedad final de entre más del 10% y aproximadamente 80% (v/v).

Las moléculas terapéuticas normalmente requieren un perfil de ionización óptimo o beneficioso para exhibir una estabilidad prolongada cuando se solubilizan en un sistema de solvente polar aprótico. El mantenimiento del perfil de ionización beneficioso de una molécula terapéutica disuelta en un sistema de solvente polar aprótico se puede lograr utilizando al menos un excipiente estabilizador de ionización. Ciertas modalidades de la presente invención están dirigidas a métodos para preparar formulaciones estables, compatibles con la vía de flujo, que contienen al menos una molécula terapéutica solubilizada en un sistema solvente polar aprótico. En ciertos aspectos, no es necesario que la molécula terapéutica se seque previamente a partir de una solución acuosa amortiguada antes de la reconstitución en el sistema de solvente polar aprótico.

La capacidad de utilizar dispositivos existentes (por ejemplo, disponibles comercialmente) y la capacidad de evitar la necesidad de secar una molécula terapéutica (por ejemplo, un péptido) a partir de una solución acuosa amortiguada pueden ahorrar tiempo y costos considerables a lo largo de las diversas etapas de desarrollo del producto.

Se pueden preparar soluciones estables de un agente o agentes terapéuticos solubilizados en solventes polares apróticos no acuosos (por ejemplo, DMSO) añadiendo una cantidad específica de un compuesto, o combinación de compuestos, que funcionan como un excipiente estabilizador de ionización. Sin desear estar ligados a la teoría, se cree que el excipiente estabilizador de ionización puede actuar como una fuente de protones (por ejemplo, una molécula que puede donar un protón a la molécula terapéutica) en el sistema de solvente polar aprótico que puede protonar los grupos ionogénicos en la molécula terapéutica, de manera que la molécula terapéutica posea un perfil de ionización que tenga una estabilidad física y

química mejorada en el sistema de solvente polar aprótico. Alternativamente, el excipiente estabilizador de ionización puede actuar como un disipador de protones (por ejemplo, una molécula o porción que puede aceptar/eliminar un protón de la molécula terapéutica) de modo que la molécula terapéutica posea un perfil de ionización que tenga una estabilidad física y química mejorada en el sistema de solvente aprótico polar. En un aspecto de la presente invención, se describe una formulación estable para inyección parenteral. Alternativamente, se puede utilizar la administración transdérmica, por ejemplo, mediante la aplicación tópica en la piel.

Ciertas modalidades están dirigidas a una formulación de un agente terapéutico que comprende un agente terapéutico a una concentración de al menos, como máximo, o aproximadamente 0.1 mg/ml, aproximadamente 1 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml, aproximadamente 10 mg./mL, aproximadamente 15 mg/mL, aproximadamente 20 mg/mL, aproximadamente 25 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL, o aproximadamente 100 mg/mL, hasta aproximadamente 150 mg/mL, aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 300 mg/ml, aproximadamente 400 mg/ml, o aproximadamente 500 mg/ml, o concentraciones incluso más altas hasta el límite de solubilidad del agente terapéutico en el sistema de solvente polar aprótico que comprende una concentración de al menos un excipiente estabilizador de ionización, que proporciona estabilidad física y química al agente terapéutico. En ciertos aspectos, el agente terapéutico es un péptido. En otros aspectos, el agente terapéutico es una molécula pequeña. La formulación puede comprender un excipiente estabilizador de ionización a una concentración de al menos, como máximo, o aproximadamente 0.01, 0.1, 0.5, 1, 10 o 50 mM hasta 10, 50, 75, 100, 500, 1000 mM o hasta el límite de solubilidad del excipiente estabilizador de ionización en el sistema de solvente polar aprótico. En ciertos aspectos, la concentración del excipiente estabilizador de ionización está entre aproximadamente 0.1 mM y aproximadamente 100 mM, particularmente aproximadamente 1 M hasta aproximadamente 10 mM, por ejemplo, aproximadamente 1 M, aproximadamente 2 mM, aproximadamente 3 mM, aproximadamente 4 mM, aproximadamente 5 mM, aproximadamente 6 mM, aproximadamente 7 mM, aproximadamente 8 mM, aproximadamente 9 mM y aproximadamente 10 mM. En determinadas modalidades, el excipiente estabilizador de ionización puede ser un ácido mineral adecuado, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y similares. En ciertos aspectos, el excipiente estabilizador de ionización puede ser un ácido orgánico, tal como un aminoácido, derivado de aminoácido o la sal de un aminoácido o derivado de aminoácido (los ejemplos incluyen glicina, trimetilglicina (betaína), clorhidrato de glicina y clorhidrato de trimetilglicina (betaína)). En un aspecto adicional, el aminoácido puede ser glicina o el derivado de aminoácido trimetilglicina. En ciertos aspectos, un péptido tiene menos de 150, 100, 75, 50 o 25 aminoácidos. En aspectos adicionales, el sistema de solvente aprótico comprende DMSO. El solvente aprótico puede desoxigenarse, por ejemplo, DMSO desoxigenado. En determinadas

modalidades, la formulación se puede preparar añadiendo primeramente el excipiente estabilizador de ionización al sistema de solvente polar aprótico, seguido de la adición de la molécula terapéutica. Alternativamente, la molécula terapéutica puede solubilizarse inicialmente en el sistema de solvente polar aprótico, seguido de la adición del excipiente estabilizador de ionización. En un aspecto adicional, el excipiente estabilizador de ionización y la molécula terapéutica pueden solubilizarse simultáneamente en el sistema de solvente polar aprótico. En ciertos aspectos, el agente terapéutico es glucagón, un análogo del glucagón o una sal del mismo.

Otras modalidades de la presente invención están dirigidas a métodos para formular de manera estable un agente terapéutico (por ejemplo, un péptido o una molécula pequeña) que comprenden los pasos de: (a) calcular o determinar el excipiente estabilizador de ionización apropiado (por ejemplo, concentración de protones) necesario para lograr un perfil de ionización estabilizante de un agente terapéutico diana (por ejemplo, un (o más) péptido(s) o molécula(s) pequeña(s)) en un sistema de solvente polar aprótico; (b) mezclar al menos un excipiente estabilizador de ionización con el sistema de solvente polar aprótico para lograr un ambiente de ionización apropiado que proporcione el perfil de ionización determinado en la etapa (a); y (c) solubilizar el o los agentes terapéuticos diana en el solvente aprótico que tiene un ambiente apropiado, para estabilizar física y químicamente el agente terapéutico. En ciertos aspectos no limitantes, el agente terapéutico es química o físicamente estable durante al menos o aproximadamente 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4 o 5 años, y más preferiblemente aproximadamente 0.25 a aproximadamente 2 años, a temperatura ambiente, a temperaturas refrigeradas (por ejemplo, aproximadamente 2 °C a aproximadamente 10 °C o aproximadamente 2 °C, aproximadamente 3 °C, aproximadamente 4 °C, aproximadamente 5 °C, aproximadamente 6 °C, aproximadamente 7 °C, aproximadamente 8 °C, aproximadamente 9 °C o aproximadamente 10 °C), o a temperaturas bajo cero (por ejemplo, aproximadamente -4 °C a aproximadamente -80 °C, o aproximadamente -4 °C, aproximadamente -10 °C, aproximadamente -15 °C, aproximadamente -20 °C, aproximadamente -25 °C, aproximadamente -40 °C, aproximadamente -45 °C, aproximadamente -50 °C, aproximadamente -60 °C, aproximadamente -70 °C o aproximadamente -80 °C). En ciertos aspectos, la disolución del agente terapéutico y la adición del excipiente estabilizador de ionización al sistema de solvente polar aprótico se pueden realizar en cualquier orden o al mismo tiempo, por lo que el excipiente estabilizador de ionización se puede mezclar primero seguido de la disolución del agente terapéutico, o el agente terapéutico puede disolverse seguido de la adición del excipiente estabilizador de ionización a la solución, o el excipiente estabilizador de ionización y el agente terapéutico pueden añadirse o disolverse en un sistema solvente polar aprótico al mismo tiempo. En aspectos adicionales, el orden de adición del agua al o a los solventes polares apróticos puede realizarse antes o después de la adición del agente o agentes terapéuticos y/o excipiente

o excipientes de estabilidad de ionización. Como un ejemplo no limitante, para los agentes terapéuticos que tienen una solubilidad acuosa limitada, puede ser necesario disolver inicialmente el o los agentes terapéuticos en el o los solventes polares apróticos a una concentración en exceso (es decir, por encima de la concentración de la formulación diana/final), y luego incorporar el agua de manera que se alcancen las concentraciones objetivo del compuesto terapéutico y la humedad en la composición o formulación final. El excipiente o excipientes estabilizadores de ionización se pueden añadir a la mezcla antes o después de la adición del agua. En algunas modalidades, la adición del excipiente o excipientes estabilizadores de ionización puede realizarse antes de la adición del agente terapéutico, para promover la disolución en el sistema de solvente polar aprótico. Pueden incorporarse componentes de formulación adicionales (por ejemplo, conservantes, tensioactivos, etc.) a la formulación antes o después de la adición del agente terapéutico. En un aspecto adicional, no es necesario mezclar la cantidad total de un componente (por ejemplo, un agente terapéutico o un excipiente estabilizador de ionización) en un punto particular; es decir, una porción de uno o más componentes puede mezclarse primeramente, en segundo lugar o simultáneamente, y otra porción puede mezclarse en otro momento, primeramente, en segundo lugar o simultáneamente. En ciertos aspectos, el agente terapéutico puede ser un péptido y el excipiente estabilizador de la ionización puede ser un ácido mineral adecuado, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y/o ácido nítrico. En ciertos aspectos, el(los) péptido(s) tiene(n) menos de 200, 150, 100, 75, 50 o 25 aminoácidos. La concentración del agente terapéutico y/o excipiente estabilizador de ionización añadido a la solución puede estar entre 0.01, 0.1, 1, 10, 100, 1000 mM o hasta su límite de solubilidad, incluidos todos los valores e intervalos entre ellos. En ciertos aspectos, el sistema de solvente polar aprótico está desoxigenado. En un aspecto adicional, el solvente polar aprótico en el sistema solvente comprende, consiste esencialmente de, o consiste de DMSO o DMSO desoxigenado.

En un aspecto adicional de la presente invención, se describe un método para tratar o prevenir una afección, enfermedad, trastorno, etc., que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una formulación o formulaciones de la presente invención en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la afección, enfermedad, trastorno, etc. Se puede administrar cualquier dosis adecuada de un agente terapéutico (por ejemplo, proteína, péptido o molécula pequeña) en los métodos de la presente invención. La dosis administrada variará, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del compuesto, sal o combinación particular; la edad, salud o peso del paciente; la naturaleza y extensión de los síntomas; las características metabólicas del fármaco y del paciente, el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; o el efecto deseado. En ciertos aspectos, la hipoglucemia se puede tratar administrando una formulación descrita en el presente documento, que comprende una cantidad eficaz de glucagón.

Las formulaciones estables descritas en el presente documento son útiles para la inyección parenteral de cualquier agente terapéutico (proteína, péptido y/o molécula pequeña) que tenga una estabilidad o solubilidad limitada o escasa en un ambiente acuoso. En ciertos aspectos, una formulación como se describe en el presente documento se proporciona como una formulación inyectable. La formulación inyectable se puede administrar en la capa epidérmica, dérmica, subcutánea o intramuscular de un paciente. En ciertos aspectos, las formulaciones se administran por vía intracutánea.

Por lo tanto, en algunas modalidades, el agente terapéutico o péptido o sal del mismo se selecciona del grupo que consiste de glucagón, pramlintida, insulina, icatibant, leuprolida, un agonista de LHRH, hormona paratiroidea (PTH), amilina, toxina botulínica, hematida, un péptido amiloide, colecistocinina, una conotoxina, un péptido inhibidor gástrico, un anticuerpo (que puede ser monoclonal o policlonal) o un fragmento del mismo, un péptido inmunogénico (por ejemplo, un péptido o complejo peptídico derivado de un virus, una bacteria o cualquier organismo procariota o eucariota o célula del mismo), un factor de crecimiento similar a la insulina, un factor de liberación de la hormona del crecimiento, un factor antimicrobiano, glatiramer, péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), un agonista de GLP-1, exenatida, análogos de los mismos y mezclas de los mismos. En una modalidad, el péptido es glucagón o un análogo de glucagón o un peptidomimético de glucagón. En otra modalidad, el péptido es hormona paratiroidea. En otra modalidad más, el péptido es leuprolida. En otra modalidad más, el péptido es glatiramer. En otra modalidad más, el péptido es icatibant. En otra modalidad más, un primer péptido es pramlintida y un segundo péptido es insulina. En otra modalidad más, el primer péptido es glucagón y el segundo péptido es exenatida. En otras modalidades, las formulaciones estables utilizadas de acuerdo con la presente invención comprenden coformulaciones o mezclas de los tipos de compuestos descritos en este documento, tales como al menos un péptido, al menos una molécula pequeña y combinaciones de los mismos.

Definiciones

Los términos "recipiente", "depósito", "equipo de infusión", "bomba", "vía de flujo de formulación", "vía de flujo de fluido", etc. deben interpretarse como intercambiables y equivalentes, ya que estos componentes estarán en contacto directo con las formulaciones que se administran o se almacenan con potencial para interactuar con los componentes y sus superficies. Los términos implican todos y cada uno de los componentes con los que la formulación entrará en contacto durante el almacenamiento (por ejemplo, el depósito de la bomba) y el suministro (por ejemplo, la vía de flujo de fluido en la bomba y el equipo de infusión cuando se conecta en serie a una bomba). El término "equipo de infusión", como se utiliza en el presente documento, puede interpretarse en el sentido de que incluye tanto los equipos de infusión internos (es decir, aquellos contenidos dentro de las bombas de parche) así como los sistemas de tubos completos que conectan una bomba al usuario de la bomba y generalmente

son externos a la bomba. En ciertas configuraciones, los equipos de infusión externos incluyen una cánula (por ejemplo, para administración subcutánea), un soporte adhesivo, de desconexión rápida y un conector de cartucho de bomba (por ejemplo, un conector de tipo Luer).

5 El término "disolución", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un proceso mediante el cual uno o más materiales en estado gaseoso, sólido o líquido se convierte(n) en un o más solutos, uno o más componentes disueltos, de un solvente. , formando una solución del gas, líquido o sólido en el solvente. En ciertos aspectos, un agente terapéutico o un excipiente, por ejemplo, un excipiente estabilizador de ionización, está presente en una cantidad hasta su solubilidad limitada o está completamente solubilizado. El término "disolver"

10 se refiere a un gas, líquido o sólido que se incorpora a un solvente para formar una solución.

El término "elastómero", como se utiliza en este documento, se refiere a un polímero natural o sintético que tiene propiedades elásticas. Los términos "elastómero" y "caucho" se pueden utilizar indistintamente en este documento.

El término "excipiente", como se utiliza en este documento, se refiere a una sustancia

15 natural o sintética formulada junto con el ingrediente activo o terapéutico (un ingrediente que no es el ingrediente activo) de un medicamento, incluido con el propósito de estabilizar, aumentar el volumen, o para conferir un mejoramiento terapéutico al ingrediente activo en la forma de dosificación final, tal como facilitar la absorción del fármaco, reducir la viscosidad, mejorar la solubilidad, ajustar la tonicidad, mitigar las molestias en el lugar de la inyección, reducir el punto

20 de congelación o mejorar la estabilidad. Los excipientes también pueden ser útiles en el proceso de fabricación, para ayudar en la manipulación de la sustancia activa en cuestión, por ejemplo, facilitando la fluidez del polvo o las propiedades antiadherentes, además de ayudar a la estabilidad in vitro, tal como la prevención de la desnaturalización o la agregación durante el período de vida en anaquel, esperado.

25 Los "fármacos de molécula pequeña" en el contexto de la presente invención son compuestos biológicamente activos (y sus sales) que pueden producir un efecto deseado, beneficioso y/o farmacológico en un sujeto. Estos "fármacos de molécula pequeña" son compuestos orgánicos o inorgánicos. Por tanto, los fármacos de molécula pequeña en el contexto de la presente invención no son compuestos poliméricos. Normalmente, los fármacos

30 de molécula pequeña tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 1000 Dalton. Ciertos medicamentos de molécula pequeña son "sensibles a la humedad" porque son cada vez más inestables en presencia de agua. Además, los expertos en la técnica conocen las sales que pueden usarse con los fármacos de molécula pequeña e incluyen sales con ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, bases inorgánicas o bases orgánicas.

35 El término "agente terapéutico" o "terapéutico" abarca proteínas, péptidos, fármacos de molécula pequeña y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las sales útiles son conocidas por los expertos en la técnica e incluyen sales con ácidos inorgánicos, ácidos

orgánicos, bases inorgánicas o bases orgánicas. Los agentes terapéuticos útiles en la presente invención son aquellas proteínas, péptidos y compuestos de molécula pequeña que promueven un efecto deseado, beneficioso y a menudo farmacológico tras la administración a un ser humano o un animal, ya sea solos o en combinación con otros excipientes farmacéuticos o ingredientes inertes.

El término "péptido" y "compuesto peptídico" se refiere a aminoácidos o polímeros similares a aminoácidos (peptidomiméticos) de hasta aproximadamente 200 residuos de aminoácidos unidos entre sí mediante enlaces amida (CONH) u otros enlaces. En ciertos aspectos, un péptido puede tener hasta 150, 100, 80, 60, 40, 20 o 10 aminoácidos. "Proteína" y "compuesto proteico" se refieren a polímeros de más de 200 residuos de aminoácidos unidos entre sí por enlaces amida. Los análogos, derivados, agonistas, antagonistas y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los compuestos peptídicos o proteicos descritos aquí se incluyen en estos términos. Los términos también incluyen péptidos, proteínas, compuestos peptídicos y compuestos proteicos que tienen D-aminoácidos, aminoácidos modificados, derivatizados o de origen natural en la configuración D o L, y/o unidades peptomiméticas como parte de su estructura.

"Análogo", cuando se refiere a un péptido o proteína, se refiere a un péptido o proteína modificada en donde uno o más residuos de aminoácidos del péptido o proteína han sido sustituidos por otros residuos de aminoácidos, o en donde uno o más residuos de aminoácidos han sido eliminados del péptido o proteína, o en donde se han añadido uno o más residuos de aminoácidos al péptido o proteína, o cualquier combinación de tales modificaciones. Tal adición, eliminación o sustitución de residuos de aminoácidos puede tener lugar en cualquier punto, o en múltiples puntos, a lo largo de la estructura primaria que comprende el péptido, incluso en el extremo N-terminal del péptido o proteína y/o en el extremo C-terminal del péptido o la proteína.

"Derivado", en relación con un péptido o proteína parental, se refiere a un péptido o proteína parental modificado químicamente o un análogo del mismo, en donde al menos un sustituyente no está presente en el péptido o proteína parental o un análogo del mismo. Un ejemplo no limitante de este tipo es un péptido o proteína parental que se ha modificado covalentemente. Las modificaciones típicas son amidas, carbohidratos, grupos alquilo, grupos acilo, ésteres, pegilaciones y similares.

"Solución monofásica" se refiere a una solución preparada a partir de un agente terapéutico que se disuelve en un solvente, o sistema solvente (por ejemplo, mezcla de dos o más solventes (por ejemplo, solvente y un co-solvente)), donde el agente terapéutico está completamente disuelto en el solvente o sistema solvente, y ya no existe material particulado visible, de modo que la solución puede describirse como ópticamente transparente. Una solución monofásica también puede denominarse "sistema monofásico" y se distingue de un "sistema bifásico" en que este último está compuesto de material particulado (por ejemplo, polvo)

suspendido en un fluido.

"Inhibir" o "reducir", o cualquier variación de estos términos, incluye cualquier disminución medible o inhibición completa para lograr un resultado deseado.

5 "Eficaz" o "tratar" o "prevenir", o cualquier variación de estos términos, significa adecuado para lograr un resultado deseado, esperado o pretendido.

"Estabilidad química", cuando se refiere a un agente terapéutico, se refiere a un porcentaje aceptable de productos de degradación producidos por vías químicas, tales como oxidación y/o hidrólisis y/o fragmentación y/u otras vías de degradación química. En particular, una formulación del tipo descrito en este documento puede considerarse químicamente estable
10 si no se forma más de aproximadamente un 20% de productos de degradación después de al menos un año de almacenamiento a la temperatura de almacenamiento prevista del producto (por ejemplo, almacenamiento refrigerado o almacenamiento bajo cero); o almacenamiento del producto en condiciones aceleradas (25 °C/60% de humedad relativa) durante un mes, dos meses o preferiblemente tres meses. En algunas modalidades, una formulación químicamente
15 estable tiene menos del 30%, menos del 25%, menos del 20%, menos del 15%, menos del 10%, menos del 5%, menos del 4%, menos del 3%, menos del 2% o menos del 1% de productos de degradación formados después de un período prolongado de almacenamiento a la temperatura de almacenamiento prevista del producto.

"Estabilidad física", cuando se refiere a un agente terapéutico, se refiere a un porcentaje
20 aceptable de agregados (por ejemplo, dímeros, trímeros y formas más grandes) que se forman. En particular, una formulación se considera físicamente estable si no se forma más de aproximadamente un 15% de agregados después de al menos un año de almacenamiento a la temperatura de almacenamiento deseada del producto (por ejemplo, almacenamiento refrigerado o almacenamiento por debajo de cero); o almacenamiento del producto a 25 °C/60%
25 de humedad relativa durante un mes, dos meses y preferiblemente tres meses. En algunas modalidades, una formulación físicamente estable tiene menos del 15%, menos del 10%, menos del 5%, menos del 4%, menos del 3%, menos del 2% o menos del 1% de agregados formados después de una período prolongado de almacenamiento a la temperatura de almacenamiento prevista del producto.

30 "Formulación estable" se refiere a una formulación en la que al menos aproximadamente 65% de los agentes terapéuticos (por ejemplo, péptidos o sales de los mismos) permanecen química y físicamente estables después de al menos un mes de almacenamiento a temperatura ambiente, o hasta al menos un año de almacenamiento a temperatura refrigerada o bajo cero. Las formulaciones particularmente preferidas son aquellas en las que al menos
35 aproximadamente 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% del agente terapéutico química y físicamente estable, permanece en estas condiciones de almacenamiento. Las formulaciones estables especialmente preferidas son aquellas que no

muestran degradación después de esterilizar por irradiación (por ejemplo, radiación gamma, radiación beta o haz de electrones).

Como se utiliza en el presente documento, "inyección parenteral" se refiere a la administración de agentes terapéuticos (por ejemplo, péptidos o moléculas pequeñas) a través de una ruta distinta al tubo digestivo, cualquier administración que no sea a través del tracto digestivo, por ejemplo, infusión intravenosa, administración intranasal, administración bucal, administración transdérmica o inyección debajo o a través de una o más capas de piel o membranas mucosas de un animal, tal como un ser humano. Las inyecciones parenterales estándar se administran en los tejidos subcutáneos, intramusculares o intradérmicos de un animal, por ejemplo, un ser humano. Estas ubicaciones profundas son el objetivo debido a que el tejido se expande más fácilmente en relación con los sitios dérmicos poco profundos para acomodar los volúmenes de inyección necesarios para administrar la mayoría de los agentes terapéuticos, por ejemplo, de 0.1 a 3.0 cm³ (ml).

El término "intracutáneo" abarca la administración en la capa de piel epidérmica, dérmica o subcutánea.

Como se utiliza en el presente documento, el término "solvente polar aprótico" se refiere a un solvente polar que no contiene hidrógeno ácido y, por tanto, no actúa como donante de enlaces de hidrógeno. Los solventes apróticos polares incluyen, entre otros, sulfóxido de dimetilo (DMSO), dimetilformamida (DMF), acetato de etilo, n-metilpirrolidona (NMP), dimetilacetamida (DMA) y carbonato de propileno.

Como se utiliza en el presente documento, el término "sistema de solvente polar aprótico" se refiere a una solución en la que el solvente es un único solvente polar aprótico (por ejemplo, DMSO puro), o una mezcla de dos o más solventes polares apróticos (por ejemplo, una mezcla de DMSO y NMP), o una mezcla de al menos un solvente polar aprótico con otro sistema solvente farmacéuticamente aceptable. En aspectos adicionales, el término "sistema de solvente polar aprótico" se refiere a una solución en la que el solvente es uno o más solventes polares apróticos mezclados con una cantidad de humedad, por ejemplo, agua, en una proporción v/v de al menos aproximadamente 99.9% de solvente aprótico, hasta aproximadamente 0.1% de agua, hasta una proporción v/v de al menos aproximadamente 50% de solvente aprótico por aproximadamente 50% de agua.

Como se utiliza en este documento, "humedad residual" puede referirse a la humedad residual (típicamente, agua residual) en el polvo de fármaco después de la preparación por parte del fabricante/proveedor. Los polvos típicos a menudo tienen contenidos de humedad residual que van desde hasta el 10% (p/p). Cuando estos polvos se disuelven en un sistema de solvente polar aprótico, la humedad residual del polvo se incorpora a la formulación. Además, los solventes polares apróticos también pueden contener un cierto nivel de humedad residual. Por ejemplo, una botella recién abierta de DMSO de grado USP puede contener hasta un 0.1% (p/p)

de humedad. La humedad residual es diferente de la "humedad agregada", donde el agua se agrega intencionalmente a la formulación, por ejemplo, para servir como un cosolvente o para reducir el punto de congelación del sistema de solvente polar aprótico. También se puede introducir humedad en la formulación durante la adición de un excipiente estabilizador de ionización (por ejemplo, mediante la adición de un ácido mineral a partir de una solución de reserva acuosa (por ejemplo, HCl 1 N o H₂SO₄)), o mediante la adición de agua (por ejemplo para inyección). El contenido de humedad total (% v/v, a menos que se indique lo contrario) en una formulación inmediatamente después de la preparación se debe a las contribuciones tanto de la humedad residual como de la humedad añadida.

Como se utiliza en este documento, "vía de flujo del dispositivo" se refiere a una parte de un dispositivo que puede entrar en contacto con una formulación/solución/solvente, durante la administración de la formulación/solución/solvente a un sujeto que utiliza el dispositivo. En algunos aspectos, el dispositivo puede ser un equipo de infusión en serie con una bomba capaz de administrar por vía parenteral una formulación/solución/solvente a un sujeto, a través de varias agujas y/o tuberías. En otros aspectos, el dispositivo puede ser una bomba de parche que se adhiere directamente al paciente y que no requiere el uso de un equipo de infusión externo conectado en serie con la bomba.

Como se utiliza en el presente documento, "formulación/solución/solvente compatible con una vía de flujo del dispositivo" se refiere a que la formulación/solución/solvente es compatible con los componentes de la vía de flujo del dispositivo. Para la formulación/solución/solvente que es compatible con un componente, la formulación/solución disolverá menos de 0.05 a 5% del componente cuando el componente se mantenga en contacto continuo con la formulación/solución/solvente durante un período de uso específico y la condición de almacenamiento específica (por ejemplo, un ejemplo no limitativo sería un período de uso de 3 días a 37 °C para una bomba corporal y/o equipo de infusión). Además de no disolverse, un componente que sea compatible con una formulación no debe sufrir otros cambios físicos significativos (por ejemplo, decoloración, pérdida de claridad, como pasar de transparente a parcialmente opaco, volverse excesivamente frágil/blando o rígido/inflexible) cuando esté en contacto con la formulación en el período de uso y condiciones especificados, por ejemplo, durante un período de tiempo de 12 a 72 horas a una temperatura de 25 a 40 °C.

Como se utiliza en este documento, "formulación/solución/solvente incompatible con la vía de flujo de un dispositivo" significa que la formulación/solución/solvente es incompatible con uno o más componentes de la vía de flujo del dispositivo. Para la formulación/solución/solvente que es incompatible con un componente, la formulación/solución/solvente es capaz de disolver al menos del 1 al 20% del componente durante un período de uso y condición de almacenamiento determinados, por ejemplo, dentro de 12 a 24 horas a una temperatura de 25 a 40 °C o menos, cuando el componente se mantiene en contacto continuo con la

formulación/solución/solvente.

El término "alrededor de" o "aproximadamente" o "sustancialmente sin cambios" se define como cercano a lo que entiende un experto en la técnica, y en una modalidad no limitante los términos se definen dentro del 10%, preferiblemente dentro del 5%, más preferiblemente dentro del 1% y lo más preferiblemente dentro del 0.5%. Además, "sustancialmente no acuoso" se refiere a menos del 5%, 4%, 3%, 2%, 1% o menos en peso o volumen de agua.

El ingrediente, excipiente o componente "farmacéuticamente aceptable" es uno que es adecuado para su uso con seres humanos y/o animales sin efectos secundarios adversos indebidos (tales como toxicidad, irritación y respuesta alérgica) conmensurados con una relación beneficio/riesgo razonable.

"Portador farmacéuticamente aceptable" significa un solvente, agente de suspensión o vehículo farmacéuticamente aceptable para administrar un compuesto de fármaco de la presente invención a un mamífero tal como un ser humano.

Como se utiliza en este documento, un "excipiente estabilizador de ionización" es un excipiente que establece y/o mantiene un estado de ionización particular para un agente terapéutico. En ciertos aspectos, el excipiente estabilizador de ionización puede ser, o incluye, una molécula que dona al menos un protón en condiciones apropiadas o es una fuente de protones. De acuerdo con la definición de Bronsted-Lowry, un "ácido" es una molécula que puede donar un protón a otra molécula, que al aceptar el protón donado puede clasificarse así como una base. En otros aspectos, el excipiente estabilizador de ionización puede ser, o incluye, una molécula que acepta al menos un protón bajo condiciones apropiadas o es un disipador de protones. De acuerdo con la definición de Bronsted-Lowry, una "base" es una molécula que puede aceptar un protón de otra molécula, que al donar el protón aceptado puede clasificarse así como un ácido. Como se utiliza en esta solicitud, y como entenderá el técnico experto, el término "protón" se refiere al ion hidrógeno, catión hidrógeno o H^+ . El ion hidrógeno no tiene electrones y está compuesto por un núcleo que típicamente consiste únicamente de un protón (para el isótopo de hidrógeno más común, el protio). Específicamente, una molécula que puede donar un protón al agente terapéutico se considera una fuente de ácido o protón, independientemente de si está completamente ionizada, en su mayoría ionizada, parcialmente ionizada, en su mayoría no ionizada o completamente no ionizada en el solvente polar aprótico.

Como se utiliza en este documento, un "ácido mineral" es un ácido que se deriva de uno o más compuestos inorgánicos. En consecuencia, los ácidos minerales también pueden denominarse "ácidos inorgánicos". Los ácidos minerales pueden ser monopróticos o polipróticos (por ejemplo, dipróticos, tripróticos, etc.). Los ejemplos no limitantes de ácidos minerales incluyen ácido clorhídrico (HCl), ácido nítrico (HNO_3), ácido sulfúrico (H_2SO_4) y ácido fosfórico (H_3PO_4).

Como se utiliza en este documento, una "base mineral" (que puede denominarse

igualmente y alternativamente como una "base inorgánica") es una base que se deriva de uno o más compuestos inorgánicos. Muchas, pero no todas, las bases inorgánicas se clasifican generalmente como "bases fuertes", y los ejemplos no limitantes de bases inorgánicas incluyen hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de potasio (KOH), hidróxido de magnesio ($Mg(OH)_2$) e hidróxido de calcio ($Ca(OH)_2$)

Como se utiliza en este documento, un "ácido orgánico" es un compuesto orgánico con propiedades ácidas (es decir, puede funcionar como una fuente de protones). Los ácidos carboxílicos, tales como el ácido acético o el ácido cítrico, son un ejemplo de ácidos orgánicos. Otros ejemplos conocidos de ácidos orgánicos incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, tioles, enoles, fenoles y ácidos sulfónicos. Los ácidos orgánicos pueden ser monopróticos o polipróticos (por ejemplo, dipróticos, tripróticos, etc.).

Como se utiliza en este documento, una "base orgánica" es un compuesto orgánico con propiedades básicas (es decir, puede funcionar como un aceptor/disipador de protones). Muchas, pero no todas, las bases orgánicas contienen átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) y los ejemplos no limitantes de bases orgánicas incluyen aminoácidos (por ejemplo, histidina, arginina, lisina), piridina, imidazol y trometamina. Las bases orgánicas pueden aceptar uno o más protones por molécula.

"Perfil de carga", "estado de carga", "ionización", "estado de ionización" y "perfil de ionización" pueden usarse indistintamente y se refieren al estado de ionización debido a la protonación y/o desprotonación de los grupos ionogénicos del péptido.

Como se utiliza en este documento, una "co-formulación" es una formulación que contiene dos o más agentes terapéuticos disueltos en un sistema de solvente polar aprótico. Los agentes terapéuticos pueden pertenecer a la misma clase (por ejemplo, una coformulación que comprende dos o más péptidos terapéuticos, tales como insulina y pramlintida, o glucagón y GLP-1), o los agentes terapéuticos pueden pertenecer a clases diferentes (por ejemplo una coformulación que comprende una o más moléculas terapéuticas pequeñas y una o más moléculas peptídicas terapéuticas, tales como GLP-1 y lisofilina).

El uso de la palabra "un", "uno" o "una" cuando se utiliza junto con el término "que comprende" en las reivindicaciones y/o en la especificación puede significar "uno", pero también es coherente con el significado de "uno", o más", "al menos uno" y "uno o más de uno".

Las palabras "que comprende" (y cualquier forma de comprender, como "comprenden" y "comprende"), "tener" (y cualquier forma de tener, tales como "tienen" y "tiene"), "incluir" (y cualquier forma de incluir, tales como "incluye" e "incluyen") o "contener" (y cualquier forma de contener, tales como "contiene" y "contienen") son inclusivas o abiertas y no excluyen, elementos no citados o pasos del método adicionales.

Otros objetivos, características y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción

detallada y los ejemplos, aunque indican modalidades específicas de la invención, se dan únicamente a modo de ilustración. Además, se contempla que los cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de esta descripción detallada.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Los siguientes dibujos forman parte de la presente especificación y se incluyen para demostrar adicionalmente ciertos aspectos de la presente invención. La invención puede entenderse mejor haciendo referencia a uno o más de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de las modalidades de la especificación, presentadas en este documento.

10

La Figura 1 muestra el efecto del contenido de humedad (% v/v) en un accesorio tipo Luer de plástico transparente, de policarbonato, de un equipo de infusión disponible comercialmente. El contenido de humedad se proporciona como (100% - contenido de DMSO), con el contenido de DMSO en la etiqueta de cada vial. Por ejemplo, para la muestra indicada como DMSO al 60%, el contenido de humedad es aproximadamente del 40% (v/v). Las muestras se fotografiaron después de 1 semana a 45 °C en un agitador orbital de incubación. En 0% de humedad (100% DMSO) el componente plástico se disolvió parcialmente en la solución, mientras que al 10% de humedad (90% DMSO) el plástico transparente se volvió opaco, aunque no pareció disolverse. Con un 25% de humedad o más, el componente plástico permaneció visiblemente transparente y sin disolver al final del período de almacenamiento.

15

20

La Figura 2 muestra el efecto sobre un sistema de inyección previamente llenable (UniJect™; Becton-Dickinson), dispositivos llenos de mezclas de DMSO-H₂O después de 2 semanas de almacenamiento a 45 °C. El plástico era visiblemente opaco al 100%, 95% y 90% de humedad añadida, y visiblemente transparente al 25%, 50% y 100% de humedad añadida.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25

Cuando se preparan como soluciones acuosas, las moléculas estándar de pequeña molécula, péptidos y proteínas pueden ser susceptibles a múltiples rutas de degradación física y química. Para muchas de estas moléculas terapéuticas, las rutas de degradación que son catalizadas, mediadas y/o promovidas por el agua (por ejemplo, hidrólisis, racemización, desamidación) no pueden evitarse y, en consecuencia, la molécula no puede estabilizarse adecuadamente. Por consiguiente, muchos agentes terapéuticos no pueden prepararse como soluciones estables para inyección parenteral y, en cambio, se preparan como polvos que se reconstituyen inmediatamente antes de su uso.

30

35

Para abordar la inestabilidad física y/o química que exhiben muchas moléculas terapéuticas en el agua, se pueden preparar formulaciones en las que el agente terapéutico se disuelve en un líquido no acuoso biocompatible, tal como un solvente polar aprótico (por ejemplo, DMSO). Las formulaciones no acuosas anteriores se basan, al menos parcialmente, en la premisa de que limitar el contenido de humedad de la formulación promueve la estabilidad física

y química al inhibir las vías de degradación mediadas por el agua. Muchas de estas formulaciones conocidas limitan el contenido de humedad a un máximo del 10% (p/p).

El uso de solventes polares apróticos para preparar formulaciones terapéuticas no acuosas para inhibir muchas rutas de degradación comunes, particularmente aquellas que involucran agua, puede mejorar significativamente la estabilidad de la(s) molécula(s) terapéutica(s) solubilizadas o disueltas. Sin embargo, siguen existiendo problemas con las composiciones y métodos descritos en la técnica. En particular, la disolución directa de una molécula terapéutica en un solvente polar aprótico no es un procedimiento adecuado para preparar composiciones estables de la mayoría de las moléculas terapéuticas. Varias moléculas terapéuticas cuando se solubilizan directamente en DMSO, por ejemplo, glucagón a una concentración de 5 mg/ml, formarán agregados insolubles dentro de un día de almacenamiento a temperatura ambiente. Para una composición que comprende únicamente glucagón y DMSO, 5 mg/mL corresponden a aproximadamente 0.45% (p/p) del compuesto peptídico, lo que indica que incluso a concentraciones relativamente bajas, la disolución directa en un sistema de solvente polar aprótico es por sí misma incapaz de prevenir agregación física y/o gelificación de una molécula terapéutica. Además, las moléculas terapéuticas que pueden no formar agregados insolubles en un sistema solvente polar aprótico pueden, no obstante, ser propensas a la degradación química cuando se solubilizan directamente en un sistema solvente polar aprótico.

Sin desear estar ligados a ninguna teoría, se cree que con el fin de exhibir una estabilidad y solubilidad mejoradas u óptimas cuando se formula en un sistema de solvente polar aprótico, una molécula terapéutica puede requerir un perfil de ionización específico. El perfil de ionización es el estado de carga adquirido mediante la protonación y/o desprotonación de los grupos ionogénicos de la molécula terapéutica. Por ejemplo, la protonación de los residuos de aminoácidos ionogénicos (por ejemplo, arginina, lisina, ácido aspártico, ácido glutámico) que comprenden un péptido terapéutico, puede conferir una carga positiva global a las moléculas en solución. Alternativamente, la desprotonación de residuos de aminoácidos ionogénicos puede conferir una carga negativa global a las moléculas en solución. Para los ejemplos no limitantes utilizados en este documento, se describirán moléculas protonadas (es decir, cargadas positivamente), aunque la desprotonación de residuos de aminoácidos ionogénicos en moléculas de péptidos terapéuticos también se considera que está dentro del alcance de la presente invención. Las repulsiones electrostáticas de intervalo relativamente largo entre moléculas peptídicas cargadas positivamente pueden inhibir las interacciones hidrofóbicas de intervalo corto que pueden dar como resultado la agregación física y/o la gelificación. De esta manera, en ausencia de suficiente protonación (es decir, un perfil de ionización óptimo o beneficioso), las moléculas terapéuticas disueltas en un sistema de solvente polar aprótico pueden ser físicamente inestables y conducir a la formación de agregados

solubles y/o insolubles. Por consiguiente, puede ser necesario incluir al menos un excipiente en una concentración suficiente para funcionar como un agente estabilizador de ionización que sea capaz de impartir el perfil de ionización para una estabilidad física y/o química mejorada al agente activo en el sistema de solvente polar aprótico. La concentración apropiada del excipiente estabilizador de ionización que se agregará a la solución depende de varios factores que incluyen, entre otros, la estructura química del excipiente estabilizador de ionización, la estructura química del agente o agentes activos, la concentración del o de los activos, el sistema solvente utilizado, la presencia de cosolventes y la presencia de excipientes o componentes de formulación adicionales y sus respectivas concentraciones.

Ciertas composiciones y métodos están diseñados para establecer un perfil de ionización óptimo para moléculas terapéuticas antes de que se solubilizan en un sistema de solvente polar aprótico. Por ejemplo, un péptido en polvo de un proveedor/fabricante se disuelve inicialmente en una solución acuosa amortiguada donde el pH de la solución de péptido acuosa amortiguada se establece como aquella de la estabilidad y solubilidad óptimas para el péptido específico. A continuación, el péptido es secado (por ejemplo, mediante liofilización o secado por pulverización) hasta un polvo, a partir de la solución acuosa, de modo que el perfil de ionización de la molécula de péptido en el polvo puede ser aproximadamente igual al perfil de ionización de la molécula de péptido en la solución acuosa de la cual se secó. Cuando el péptido en polvo es solubilizado luego en un sistema solvente polar aprótico, el perfil de ionización de la molécula de péptido puede ser aproximadamente igual al perfil de ionización de la molécula de péptido en el polvo. Por consiguiente, el perfil de ionización de la molécula de péptido en el sistema de solvente polar aprótico es aproximadamente igual al perfil de ionización de la molécula de péptido en la solución acuosa amortiguada.

El requerimiento de secar una molécula terapéutica a partir de una solución acuosa amortiguada con el fin de optimizar el perfil de ionización de la molécula e impartir memoria de pH, antes de que se solubilice en un solvente polar aprótico, a menudo impone costos adicionales significativos, tanto en términos de tiempo como de gastos, a la vía de desarrollo de la formulación. En particular, se sabe que el proceso de secado impone varias agresiones a la molécula terapéutica, y excipientes adicionales (por ejemplo, lioprotectores tales como trehalosa y sacarosa, y/o tensioactivos tales como polisorbato 80) deben incluirse en la solución acuosa en cantidades suficientes para proteger la molécula terapéutica, aumentando así el costo y la complejidad de la formulación. Además, el proceso de secado (por ejemplo, secado por aspersión, liofilización) a menudo debe optimizarse para una molécula terapéutica determinada, tanto a escala de laboratorio durante la investigación y el desarrollo inicial donde el proceso se desarrolla inicialmente, y luego durante la escala de fabricación a medida que el proceso se amplía y se transfiere a instrumentos e instalaciones capaces de producir lotes a escala comercial. En consecuencia, la combinación de desarrollar y optimizar inicialmente un proceso

de secado para una molécula terapéutica dada, junto con el tiempo y los costos asociados tanto con la transferencia del método como con la incorporación de un paso adicional en el proceso de fabricación, puede ser muy costosa. Sin desear ceñirse a la teoría, se cree que al proporcionar una cantidad suficiente de al menos un excipiente estabilizador de ionización para

5 lograr un perfil de ionización apropiado u óptimo de la molécula terapéutica, la repulsión electrostática entre moléculas terapéuticas que poseen la misma polaridad de carga (es decir, negativamente o positivamente cargadas) pueden ser de magnitud suficiente para evitar la degradación física (por ejemplo, mediante la interacción hidrófoba de corto alcance entre moléculas, que conducen a la agregación). Esto es especialmente importante para las

10 moléculas que muestran una tendencia a agregarse en solución, particularmente a medida que se incrementa la concentración de la molécula en solución. Además, controlando y optimizando el grado de ionización (es decir, protonación o desprotonación) del agente terapéutico, se puede reducir al mínimo la degradación química, ya que, por ejemplo, un exceso de protonación puede promover la inestabilidad química a través de reacciones degradantes tales como la oxidación

15 (por ejemplo, la oxidación de residuos de metionina) y la fragmentación (por ejemplo, escisión del esqueleto peptídico). Por consiguiente, para algunas moléculas terapéuticas, puede haber un perfil de ionización óptimo o beneficioso logrado mediante la protonación o desprotonación, de manera que se minimicen las reacciones de degradación física y/o química. Para un péptido terapéutico, el grado de ionización (es decir, protonación o desprotonación) requerido para la

20 estabilidad y, por lo tanto, la cantidad de excipiente estabilizador de ionización requerido en la solución, dependerá, entre otras cosas, de la estructura primaria (es decir, la secuencia de aminoácidos) y la concentración de los péptidos en la solución.

Cada molécula que funciona como un excipiente estabilizador de ionización exhibirá una cierta tendencia a donar protones a, o aceptar protones de, la(s) molécula (s) terapéutica(s) y/o

25 los componentes adicionales del fármaco/polvo (por ejemplo, sales, contraiones, moléculas amortiguadoras de pH, etc.) en un sistema solvente dado; la tendencia a donar protones puede denominarse fuerza ácida relativa de la molécula, mientras que la tendencia a aceptar protones puede denominarse fuerza básica relativa de la molécula. Como ejemplo no limitativo, para una concentración fija de una molécula donante de protones, (y por simplicidad se asume

30 únicamente moléculas monopróticas en este ejemplo) las moléculas que tienen una fuerza ácida mayor protonarán la molécula terapéutica en mayor medida que ácido más débil. Por consiguiente, la concentración de una molécula donante de protones dada (excipiente estabilizador de ionización) requerida para lograr un perfil de ionización apropiado u óptimo para las moléculas terapéuticas será inversamente proporcional a su fuerza ácida. Estos y otros

35 aspectos no limitantes de la presente invención se describen en el presente documento.

En ciertos aspectos, el solvente polar aprótico puede desoxigenarse antes de la preparación de la formulación. Se pueden utilizar muchas técnicas diferentes en el contexto de

la presente invención para desoxigenar o eliminar oxígeno de solventes polares apróticos (desgasificación o desoxigenación). Por ejemplo, se contempla que la desoxigenación puede, pero no se limita a, eliminar el oxígeno que se disuelve en un solvente polar aprótico líquido, ya sea por el líquido solo, por el líquido y otras moléculas de soluto (por ejemplo, micelas, ciclodextrinas, etc.), o por otras moléculas de soluto solas. Los ejemplos no limitantes de técnicas de desoxigenación incluyen colocar el solvente polar aprótico a presión reducida y/o calentar el líquido para disminuir la solubilidad del gas disuelto, destilación fraccionada, desgasificación por membrana, sustitución por gas inerte, utilizando un agente reductor, ciclo de congelación/bomba/descongelación o almacenamiento prolongado en un recipiente con esclusas de aire. En una modalidad, el solvente polar aprótico se desoxigena mediante desgasificación al vacío. En otra modalidad, el solvente polar aprótico se desoxigena utilizando un desaireador. En un caso, el desaireador es un desaireador de tipo bandeja o de cascada. En otro caso, el desaireador es un desaireador de tipo pulverizador. En otra modalidad más, el solvente polar aprótico se desoxigena utilizando una membrana de separación gas-líquido. En un caso, el solvente polar aprótico se desgasifica utilizando una membrana de separación gas-líquido y presión reducida. En una modalidad, se burbujea un gas que no es oxígeno (por ejemplo, N₂) a través del líquido para reemplazar o reducir el oxígeno en el solvente polar aprótico. En un caso, el gas burbujeado a través del solvente polar aprótico es argón, helio, nitrógeno, un gas inerte y/o gas hidrógeno, preferiblemente gas nitrógeno. En otro caso, el gas se burbujea a través del solvente polar aprótico utilizando una columna de extracción de gas. En otra modalidad más, el solvente polar aprótico se desoxigena mediante uno o más agentes reductores. Los ejemplos no limitantes de agentes reductores incluyen sulfito de amonio, gas hidrógeno, metales desoxigenantes activos, cobre, estaño, cadmio, aleación de metal de Wood (50% de bismuto, 25% de plomo, 12.5% de estaño y 12.5% de cadmio), etc. En otra modalidad, el solvente polar aprótico se desgasifica mediante ciclos de congelación-bomba-descongelación (por ejemplo, se pueden utilizar al menos 1, 2, 3 o más ciclos). En un caso, el ciclo de congelación-bomba-descongelación comprende congelar el solvente polar aprótico bajo nitrógeno líquido, aplicar vacío y luego descongelar el solvente en agua tibia. En una modalidad, el solvente polar aprótico se desoxigena mediante un almacenamiento prolongado en un recipiente de acero, vidrio o madera. En otra modalidad, el solvente polar aprótico se somete a sonicación, ultrasonidos o se agita durante la desoxigenación.

Una vez tratados o desoxigenados, los solventes polares apróticos pueden tener menos de 0.1 mM de oxígeno disuelto, preferiblemente menos de 0.05 mM de oxígeno disuelto. Se pueden utilizar métodos conocidos por los expertos en la técnica para determinar la cantidad de oxígeno disuelto en cualquier solvente polar aprótico dado (por ejemplo, se puede utilizar un medidor de oxígeno disuelto o un dispositivo de sonda tal como la Sonda de Oxígeno Disuelto disponible comercialmente por Vernier (Beaverton, Oregón, Estados Unidos)).

En ciertos aspectos, las formulaciones descritas en la presente solicitud se pueden preparar y/o sellar bajo una atmósfera de gas inerte. Los métodos comunes incluyen rellenar el sistema de cierre del recipiente primario (por ejemplo, viales) para proporcionar un espacio superior de gas inerte (por ejemplo, nitrógeno, argón). También se puede sellar un sistema secundario de cierre de recipientes (por ejemplo, bolsas de aluminio selladas) en un ambiente de gas inerte.

I. FORMULACIONES

Las formulaciones de la presente invención incluyen un agente terapéutico presente en un sistema de solvente polar aprótico que contiene al menos un excipiente estabilizador de ionización que es compatible con el recipiente y/o la vía de flujo de fluido. El agente terapéutico puede disolverse (por ejemplo, total o parcialmente solubilizado) o suspenderse (total o parcialmente) en el sistema de solvente polar aprótico que tiene un mayor nivel de humedad.

En algunas modalidades, el agente terapéutico está presente en un solvente polar aprótico que es "puro", es decir, que no contiene un cosolvente distinto al agua. En otras modalidades, el agente terapéutico está presente en un sistema solvente que es una mezcla de dos o más solventes polares apróticos, y un contenido de humedad o agua superior al 10% v/v (es decir, un sistema solvente polar aprótico). Un ejemplo sería una mezcla 75/25 (% v/v) de DMSO y NMP con un contenido de humedad total superior al 10% (v/v). En algunas modalidades, sin embargo, se puede utilizar un cosolvente, donde uno o más solventes polares apróticos se mezclan con un cosolvente. Los ejemplos no limitantes de cosolventes incluyen (excluyendo explícitamente el agua) etanol, propilenglicol (PG), glicerol y mezclas de los mismos. El cosolvente puede estar presente en la formulación en una cantidad que varía de aproximadamente 0.1% (p/v) a aproximadamente 50% (p/v), por ejemplo, aproximadamente 0.1%, aproximadamente 0.5%, aproximadamente 1%, aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35% o aproximadamente 40% (p/v). En algunas modalidades, el cosolvente está presente en la formulación en una cantidad que varía desde aproximadamente 10% (p/v) hasta aproximadamente 50% (p/v), desde aproximadamente 10% (p/v) hasta aproximadamente 40% (p/v), desde aproximadamente 10% (p/v) hasta aproximadamente 30% (p/v), desde aproximadamente 10% (p/v) hasta aproximadamente 25% (p/v), desde aproximadamente 15% (p/v) hasta aproximadamente 50% (p/v), desde aproximadamente 15% (p/v) hasta aproximadamente 40% (p/v), desde aproximadamente 15% (p/v) hasta aproximadamente 30% (p/v), o desde aproximadamente 15% (p/v) hasta aproximadamente 25% (p/v).

Además, las formulaciones de la presente invención pueden incluir uno o más excipientes además del (al menos uno) excipiente estabilizador de ionización. En algunas modalidades, el otro excipiente se selecciona de azúcares, sales, almidones, alcoholes de

azúcar, antioxidantes, quelantes y conservantes. Los ejemplos de excipientes de azúcares adecuados incluyen, pero no se limitan a, trehalosa, glucosa, sacarosa, etc. Los ejemplos de almidones adecuados para estabilizar los excipientes incluyen, pero no se limitan a, hidroxietilalmidón (HES). Los ejemplos de alcoholes de azúcar adecuados (también denominados polioles) para estabilizar los excipientes incluyen, pero no se limitan a, manitol y sorbitol. Los ejemplos de antioxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico, cisteína, metionina, monotioglicerol, tiosulfato de sodio, sulfitos, BHT, BHA, palmitato de ascorbilo, galato de propilo, N-acetil-L-cisteína (NAC) y vitamina E. Los ejemplos de quelantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, EDTA, sal disódica de EDTA (edetato disódico), ácido tartárico y sus sales, glicerina y ácido cítrico y sus sales. Los ejemplos de sales inorgánicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, sulfato de calcio, sulfato de magnesio, sulfato de zinc y acetato de zinc. Los ejemplos de conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcoholes bencílicos, metilparabenos, metacresol, propilparabenos y mezclas de los mismos.

Los componentes adicionales de la formulación incluyen anestésicos locales, tales como lidocaína o procaína. En algunas modalidades, el excipiente estabilizador adicional está presente en la formulación en una cantidad que varía desde aproximadamente 0.01% (p/v) hasta aproximadamente 60% (p/v), desde aproximadamente 1% (p/v) hasta aproximadamente 50% (p/v), desde aproximadamente 1% (p/v) hasta aproximadamente 40% (p/v), desde aproximadamente 1% (p/v) hasta aproximadamente 30% (p/v), desde aproximadamente 1% (p/v) hasta aproximadamente 20% (p/v), desde aproximadamente 5% (p/v) hasta aproximadamente 60% (p/v), desde aproximadamente 5% (p/v) hasta aproximadamente 50% (p/v), desde aproximadamente 5% (p/v) hasta aproximadamente 40% (p/v), desde aproximadamente 5% (p/v) hasta aproximadamente 30% (p/v), desde aproximadamente 5% (p/v) hasta aproximadamente 20% (p/v), desde aproximadamente 10% (p/v) hasta aproximadamente 60% (p/v), desde aproximadamente 10% (p/v) hasta aproximadamente 50% (p/v), desde aproximadamente 10% (p/v) hasta aproximadamente 40% (p/v), desde aproximadamente 10% (p/v) hasta aproximadamente 30% (p/v), o desde aproximadamente 10% (p/v) hasta aproximadamente 20% (p/v). En algunas modalidades, el excipiente estabilizador adicional está presente en la formulación en una cantidad que es aproximadamente, como máximo, o al menos 0.01, 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60% (p/v).

II. AGENTES TERAPÉUTICOS

Los agentes terapéuticos en el contexto de la presente invención abarcan compuestos de péptidos o proteínas, fármacos de molécula pequeña y análogos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Un experto en la materia sabe qué agente terapéutico es adecuado para tratar determinadas enfermedades o afecciones y sería capaz de

administrar cantidades eficaces de un agente terapéutico en una formulación como se describe en el presente documento, para el tratamiento de una enfermedad o afección.

Los ejemplos no limitantes de péptidos y proteínas (y sus sales) que pueden usarse en el contexto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, glucagón, pramlintida, insulina, leuprolida, un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), hormona paratiroidea (PTH), amilina, angiotensina (1-7), toxina botulínica, hematida, un péptido amiloide, péptido inhibidor gástrico, un anticuerpo (que puede ser monoclonal o policlonal) o un fragmento del mismo, un péptido inmunogénico (por ejemplo, un péptido o complejo peptídico derivado de un virus, una bacteria o cualquier organismo procariota o eucariota o célula del mismo), un factor de crecimiento similar a la insulina, factor de liberación de la hormona del crecimiento, factor antimicrobiano, glatiramer, péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), un agonista de GLP-1, exenatida, análogos de los mismos, un análogo de amilina (pramlintida) y mezclas de los mismos. En algunos aspectos preferidos, el agente terapéutico es glucagón, insulina y/o pramlintida. Los ejemplos adecuados adicionales de tales péptidos, proteínas, complejos de péptidos y derivados de los mismos que pueden usarse ventajosamente en las composiciones y métodos de la presente invención serán familiares para el experto en la materia en base a la información que se proporciona en este documento y que está fácilmente disponible en la técnica.

Los ejemplos no limitantes de fármacos de molécula pequeña (y sus sales) que se pueden utilizar en el contexto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, epinefrina, benzodiazepinas, levotiroxina, catecolaminas, "triptanos", sumatriptán, novantrona, moléculas pequeñas de quimioterapia (por ejemplo, mitoxantrona), moléculas pequeñas de corticosteroides (por ejemplo, metilprednisolona, dipropionato de beclometasona), moléculas pequeñas inmunosupresoras (por ejemplo, azatioprina, cladribina, monohidrato de ciclofosfamida, metotrexato), moléculas pequeñas antiinflamatorias (por ejemplo, ácido salicílico, acetilsalicílico, lisofilina, diflunisal, colina, trisalicilato de magnesio, salicilato, benorilato, ácido flufenámico, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido triflúmico, diclofenaco, fenclofenaco, alclofenaco, fentiazac, ibuprofeno, flurbiprofeno, cefpropofeno, naproxeno, fenoprofeno, fembufeno, suprofen, indoprofeno, ácido tiaprofénico, benoxaprofeno, piroprofeno, tolmetina, zomepiraco, clopinaco, indometacina, sulindaco, fenilbutazona, oxifenbutazona, azapropazona, feprazona, piroxicam, isoxicam), moléculas pequeñas utilizadas para tratar trastornos neurológicos (por ejemplo, cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, tacrina, metrifonato, rivastigmina, selegileno, imipramina, fluoxetina, olanzapina, sertindol, risperidona, valproato semisódico, gabapentina, carbamazepina, topiramato, fenitoína), moléculas pequeñas utilizadas para tratar el cáncer (por ejemplo, vincristina, vinblastina, paclitaxel, docetaxel, cisplatino, irinotecán, topotecán, gemcitabina, temozolomida, imatinib, bortezomib), estatinas (por ejemplo, atorvastatinina, amlodipina, rosuvastatina, sitagliptina, sinvastatina,

fluvastatina, pitavastatina, lovastatina, pravastatina, sinvastatina) y otros derivados de taxanos, moléculas pequeñas utilizadas para tratar la tuberculosis (por ejemplo, rifampicina), agentes antimicóticos de molécula pequeña (por ejemplo, fluconazol), agentes ansiolíticos de molécula pequeña y agentes anticonvulsivos de molécula pequeña (por ejemplo, lorazepam), agentes anticolinérgicos de molécula pequeña (por ejemplo, atropina), fármacos β -agonistas de molécula pequeña (por ejemplo, sulfato de albuterol), estabilizadores de mastocitos de molécula pequeña y agentes de molécula pequeña utilizados para tratar alergias (por ejemplo, cromoglicato sódico), agentes anestésicos de molécula pequeña y agentes antiarrítmicos de molécula pequeña (por ejemplo, lidocaína), agentes antibióticos de molécula pequeña (por ejemplo, tobramicina, ciprofloxacina), agentes antimigraña de molécula pequeña (por ejemplo, sumatriptán) y fármacos antihistamínicos de molécula pequeña (por ejemplo, difenhidramina). En modalidades preferidas, la molécula pequeña es epinefrina.

El agente terapéutico de la invención se puede administrar por vía intracutánea en la prevención, diagnóstico, alivio, tratamiento o cura de enfermedades. Los ejemplos de proteínas y compuestos proteicos que pueden formularse y emplearse en el sistema de suministro de acuerdo con la presente invención incluyen aquellas proteínas que tienen actividad biológica o que pueden usarse para tratar una enfermedad u otras condiciones patológicas.

Cada uno de los péptidos, proteínas y fármacos de molécula pequeña mencionados anteriormente son bien conocidos y están disponibles comercialmente de una variedad de fabricantes y fuentes. Además, la cantidad de péptidos, proteínas o fármacos de molécula pequeña en las formulaciones de dosificación se puede variar dependiendo de las cantidades actualmente aceptables, las necesidades del sujeto/paciente (por ejemplo, edad, salud, peso, naturaleza y extensión de los síntomas) y similares; tales cantidades las determina fácilmente un experto en las técnicas farmacéutica y farmacológica, basándose en la información que está fácilmente disponible.

Los agentes terapéuticos proporcionados por el fabricante o la fuente comercial se proporcionan típicamente en forma de polvo para su disolución en las formulaciones como se describe en el presente documento. Se pueden utilizar varias técnicas conocidas para formar un agente en polvo para disolución.

Se puede formular cualquier dosis adecuada de péptido o péptidos en las formulaciones estables de la presente invención. En general, el péptido (o, en modalidades que comprenden dos o más péptidos, cada uno de los péptidos) está presente en la formulación en una cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 mg/ml hasta el límite de solubilidad del péptido o péptidos. En algunas de tales modalidades, la dosis es de aproximadamente 0.1 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, o hasta aproximadamente 200 mg/ml, aproximadamente 250 mg/ml, aproximadamente 300 mg/ml, aproximadamente 350 mg/ml, aproximadamente 400 mg/ml, aproximadamente 450 mg/ml o aproximadamente 500 mg/ml. En algunas modalidades,

el péptido está presente en la formulación en una cantidad que varía de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 60 mg/ml. En otras modalidades, el péptido está presente en la formulación en una cantidad que varía de aproximadamente 3 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml. En otras modalidades más, el péptido está presente en la formulación en una cantidad que varía de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml. En otras modalidades más, el péptido está presente en la formulación en una cantidad que varía de aproximadamente 0.1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml (por ejemplo, aproximadamente 0.5 mg/ml, aproximadamente 1 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml, aproximadamente 2.5 mg/ml, aproximadamente 3 mg/ml, aproximadamente 4 mg/ml o aproximadamente 5 mg/ml). En otras modalidades más, el péptido está presente en la formulación en una cantidad que varía de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml. Nuevamente, resultará fácilmente evidente para los expertos que la dosis de péptido se puede variar dependiendo del péptido utilizado y la enfermedad, trastorno o afección a tratar, basándose en la información proporcionada en este documento y que está fácilmente disponible en las técnicas relevantes.

En algunas modalidades, las formulaciones de la presente invención comprenden además un antioxidante. En otras modalidades, las formulaciones comprenden además un quelante. En otras modalidades más, las formulaciones de la presente invención comprenden además un conservante, azúcar (por ejemplo, un monosacárido, un disacárido o un polisacárido), un alcohol de azúcar, un poliol, un tensioactivo y/o una sal.

III. MÉTODOS TERAPÉUTICOS

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para tratar enfermedades, afecciones o trastornos mediante la administración a un sujeto de un agente terapéutico para tratar una enfermedad, afección o trastorno, con una formulación estable como se describe en el presente documento, en una cantidad eficaz para tratar, aliviar o prevenir la enfermedad, afección o trastorno.

En algunas modalidades, un método terapéutico de la presente invención comprende tratar la hipoglucemia administrando a un sujeto que tiene hipoglucemia un agente terapéutico para la hipoglucemia en una formulación estable como se describe en el presente documento, en una cantidad eficaz para tratar la hipoglucemia. En algunas modalidades, al sujeto se le administra una formulación estable que comprende glucagón. En ciertos aspectos, la hipoglucemia puede ser causada por diabetes o por enfermedades, afecciones y trastornos no relacionados con la diabetes.

Según lo descrito por el Grupo de Trabajo de la Asociación Americana de la Diabetes y la Sociedad endocrina (Endocrine Society), (Seaquist, et al, (2013), *Diabetes Care*, Volumen 36, páginas 1384-1395) con respecto a la hipoglucemia, no se asigna típicamente un valor de umbral único para la concentración de glucosa plasmática que define la hipoglucemia en la diabetes, porque los umbrales glucémicos para los síntomas de hipoglucemia (entre otras

respuestas) cambian a concentraciones de glucosa plasmática más bajas después de una hipoglucemia previa reciente y a concentraciones de glucosa plasmática más altas en pacientes con diabetes mal controlada e hipoglucemia poco frecuente.

5 No obstante, se puede definir un valor de alerta que llame la atención tanto de los pacientes como de los cuidadores sobre el daño potencial asociado con la hipoglucemia. Los pacientes con riesgo de hipoglucemia (es decir, aquellos tratados con sulfonilurea, glinida o insulina) deben estar alertas a la posibilidad de desarrollar hipoglucemia con una concentración de glucosa plasmática autocontrolada o glucosa subcutánea de control continuo de ≤ 70 mg/dL (≤ 3.9 mmol/L). Debido a que es más alto que el umbral glucémico para los síntomas tanto en
10 individuos no diabéticos como en aquellos con diabetes bien controlada, generalmente deja tiempo para prevenir un episodio clínico de hipoglucemia y proporciona cierto margen para la precisión limitada del dispositivo de monitorización a niveles bajos de glucosa.

La condición de hipoglucemia severa es un evento que requiere la ayuda de otra persona para administrar activamente carbohidratos, glucagón o tomar otras acciones
15 correctivas. Es posible que las concentraciones de glucosa plasmática no estén disponibles durante un evento, pero la recuperación neurológica después del retorno de la glucosa plasmática a la normalidad se considera evidencia suficiente de que el evento fue inducido por una concentración baja de glucosa plasmática. Por lo general, estos eventos comienzan a ocurrir a concentraciones de glucosa plasmática de ≤ 50 mg/dL (2.8 mmol/L). La hipoglucemia sintomática documentada es un evento durante el cual los síntomas típicos de hipoglucemia van
20 acompañados de una concentración de glucosa plasmática medida ≤ 70 mg/dl (≤ 3.9 mmol/l). La hipoglucemia asintomática es un evento que no va acompañado de síntomas típicos de hipoglucemia, pero con una concentración de glucosa plasmática medida van acompañado ≤ 70 mg/dl (≤ 3.9 mmol/l). La hipoglucemia sintomática probable es un evento durante el cual los
25 síntomas típicos de la hipoglucemia no van acompañados de una determinación de glucosa en plasma, pero que presumiblemente fue causado por una concentración de glucosa en plasma ≤ 70 mg/dl (≤ 3.9 mmol/l). La pseudo-hipoglucemia es un evento durante el cual la persona con diabetes informa cualquiera de los síntomas típicos de hipoglucemia con una concentración de glucosa plasmática medida ≤ 70 mg/dl (≤ 3.9 mmol/l) pero acercándose a ese nivel.

30 También se incluyen en las indicaciones que pueden tratarse mediante la invención descrita la insuficiencia autónoma asociada a hipoglucemia (HAAF). Como lo describe Philip E. Cryer, Perspectives in Diabetes, Mechanisms of Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure and Its Component Syndromes in Diabetes, Diabetes, vol. 54, págs. 3592-3601 (2005), "la hipoglucemia yatrogénica antecedente reciente causa tanto una contrarregulación defectuosa
35 de la glucosa (al reducir las respuestas de epinefrina a un nivel dado de hipoglucemia subsiguiente en el contexto de ausencias de disminución de insulina y ausencia de incrementos de glucagón) y el desconocimiento de la hipoglucemia (al reducir las respuestas de los síntomas

simpatoadrenales y los síntomas neurogénicos resultantes a un nivel dado de hipoglucemia subsiguiente) y, por lo tanto, un círculo vicioso de hipoglucemia ". HAAF afecta a personas con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 avanzada. Además, la invención de la presente divulgación también puede tratar la hipoglucemia en pacientes después de un trasplante de células de los islotes.

Las formulaciones de la presente invención también se pueden utilizar para el tratamiento de la hipoglucemia hiperinsulinémica, que se refiere ampliamente al estado y los efectos de los niveles bajos de glucosa en sangre causados por un exceso de insulina. El tipo más común de hipoglucemia hiperinsulinémica grave, pero típicamente transitoria, surge de la administración de insulina exógena en pacientes con diabetes tipo 1. Este tipo de hipoglucemia se puede definir como hipoglucemia yatrogénica, y es un factor limitante en el manejo glucémico de la diabetes tipo 1 y tipo 2. La hipoglucemia nocturna (hipoglucemia nocturna) es un tipo común de hipoglucemia yatrogénica que surge en pacientes que toman insulina exógena. Sin embargo, la hipoglucemia hiperinsulinémica también puede surgir debido a la insulina endógena, por ejemplo, en el hiperinsulinismo congénito, insulinomas (tumores secretores de insulina), hipoglucemia inducida por el ejercicio e hipoglucemia reactiva. La hipoglucemia reactiva es una hipoglucemia no diabética y se debe a un nivel bajo de azúcar en la sangre que se produce después de una comida, por lo general dentro de las cuatro horas posteriores a la comida. La hipoglucemia reactiva también puede denominarse hipoglucemia posprandial. Los síntomas y signos de la hipoglucemia reactiva pueden incluir hambre, debilidad, temblores, somnolencia, sudoración, confusión y ansiedad. La cirugía de estómago (por ejemplo, cirugía bariátrica) es una posible causa, ya que después de la cirugía los alimentos pueden pasar demasiado rápido al intestino delgado (por ejemplo, hipoglucemia postbariátrica (PBH)). Las causas adicionales incluyen deficiencias de enzimas que dificultan que el cuerpo descomponga los alimentos o una mayor sensibilidad a la hormona epinefrina.

En algunas modalidades, la enfermedad, afección o trastorno que se va a tratar con una formulación estable de la presente invención es una afección diabética. Los ejemplos de afecciones diabéticas incluyen, pero no se limitan a, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional, prediabetes, hiperglucemia, hipoglucemia y síndrome metabólico. En algunas modalidades, la enfermedad, afección o trastorno es hipoglucemia, que incluye, pero no se limita a, hipoglucemia relacionada con la diabetes, hipoglucemia inducida por el ejercicio e hipoglucemia postquirúrgica bariátrica u otros tipos de hipoglucemia descritos en la presente y conocidos por los expertos en la materia. En algunas modalidades, la enfermedad, afección o trastorno es la diabetes.

En algunas modalidades, un método terapéutico de la presente invención comprende tratar la diabetes administrando a un sujeto que tiene diabetes un agente terapéutico en una formulación estable como se describe en el presente documento en una cantidad eficaz para

tratar la diabetes. En algunas modalidades, al sujeto se le administra una formulación estable que comprende insulina. En algunas modalidades, al sujeto se le administra una formulación estable que comprende pramlintida. En algunas modalidades, al sujeto se le administra una formulación estable que comprende insulina y pramlintida. En algunas modalidades, al sujeto se le administra una formulación estable que comprende exenatida. En algunas modalidades, al sujeto se le administra una formulación estable que comprende glucagón y exenatida.

En ciertos aspectos, la epinefrina se puede administrar a un sujeto con riesgo o sospecha de anafilaxia. La epinefrina está indicada como un tratamiento de emergencia de reacciones alérgicas de Tipo I que pueden surgir de múltiples fuentes, que incluyen, entre otras, alimentos, medicamentos y/u otros alérgenos, inmunoterapia con alérgenos, sustancias de prueba de diagnóstico, picaduras y mordeduras de insectos y anafilaxia idiopática o inducida por el ejercicio.

Las dosis administradas para los fármacos peptídicos o de moléculas pequeñas como se describe en este documento para tratar una enfermedad, afección o trastorno (por ejemplo, una afección diabética, hipoglucemia o anafilaxia) están de acuerdo con las dosis y los regímenes de programación practicados por los de habilidad en la técnica. En Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11^a. Edición, 2006, supra, y en Physicians' Desk Reference (PDR), se proporciona una guía general para las dosis apropiadas de todos los agentes farmacológicos utilizados en los presentes métodos, por ejemplo, en las Ediciones 65^a (2011) o 66^a (2012), PDR Network, LLC, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia. La dosis apropiada de un fármaco peptídico para tratar una enfermedad, afección o trastorno como se describe en este documento variará de acuerdo con varios factores, que incluyen la formulación de la composición, la respuesta del paciente, la gravedad de la afección, el peso del sujeto y el juicio del médico que prescribe. Las dosis eficaces de las formulaciones descritas proporcionan una cantidad médicamente eficaz de un fármaco peptídico. La dosis puede aumentarse o disminuirse con el tiempo, según lo requiera un paciente individual o lo determine el personal médico.

La determinación de una cantidad o dosis eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la descripción detallada proporcionada en el presente documento. Generalmente, las formulaciones para administrar estas dosis pueden contener una, dos, tres, cuatro o más moléculas pequeñas, péptidos o análogos de péptidos (colectivamente "péptidos", a menos que los análogos de péptidos estén expresamente excluidos), en donde cada péptido está presente en una concentración desde aproximadamente 0.1 mg/ml hasta el límite de solubilidad del péptido en la formulación. Esta concentración es preferiblemente de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. En ciertos aspectos, la concentración es de aproximadamente 1 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml, aproximadamente 2.5 mg/ml, aproximadamente 3 mg/ml, aproximadamente 4 mg/ml,

aproximadamente 5 mg/ml, aproximadamente 7.5 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 25 mg/ml, aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 35 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml, aproximadamente 45 mg/ml, aproximadamente 50 mg/mL, aproximadamente 55 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL, aproximadamente 65 mg/mL, aproximadamente 70 mg/mL, aproximadamente 75 mg/mL, aproximadamente 80 mg/mL, aproximadamente 85 mg/mL, aproximadamente 90 mg/mL, aproximadamente 95 mg/ml, o aproximadamente 100 mg/ml. Las concentraciones de moléculas pequeñas son conocidas por el personal médico y pueden establecerse e implementarse utilizando la descripción proporcionada en este documento, por ejemplo, de 0.01 mg/ml a 500 mg/ml, o en dosis de aproximadamente 1, 2, 2.5, 3, 4, 5, 10, 25, 50, 75, 100, 200, 500, hasta aproximadamente 1000 mg, incluyendo todos los valores e intervalos entre ellos.

Las formulaciones de la presente invención pueden usarse para administración parenteral, incluyendo, pero sin limitarse a, administración subcutánea, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, transdérmica o intravenosa (por ejemplo, mediante inyección o mediante infusión (venoclisis)). En algunas modalidades, la formulación se administra por vía subcutánea. Las formulaciones también se pueden administrar por vía transdérmica, tal como mediante la aplicación, tópicamente, de la composición a la piel (por ejemplo, extendiendo la composición sobre la piel o cargando la composición sobre un parche dérmico y adhiriendo el parche dérmico a la piel).

Las formulaciones de la presente divulgación se pueden administrar mediante infusión o mediante inyección utilizando cualquier dispositivo adecuado. Por ejemplo, una formulación de la presente invención puede colocarse en una jeringa (por ejemplo, una jeringa precargada), un dispositivo de inyección tipo pluma (bolígrafo), un dispositivo de inyector automático o un dispositivo de bomba. En algunas modalidades, el dispositivo de inyección es un dispositivo de bomba de inyector multidosis o un dispositivo autoinyector multidosis. La formulación se presenta en el dispositivo de tal manera que la formulación pueda fluir fácilmente fuera de la aguja al accionar un dispositivo de inyección, tal como un inyector automático, para administrar los fármacos peptídicos. Los dispositivos de autoinyección/bolígrafo adecuados incluyen, pero no se limitan a, los dispositivos de bolígrafo/in inyector automático fabricados por Becton-Dickinson, Swedish Healthcare Limited (SHL Group), YpsoMed Ag y similares. Los dispositivos de bomba adecuados incluyen, pero no se limitan a, los dispositivos de bomba fabricados por Tandem Diabetes Care, Inc., Delsys Pharmaceuticals y similares.

En algunas modalidades, las formulaciones de la presente invención se proporcionan listas para su administración en un vial, un cartucho o una jeringa precargada.

En algunas modalidades, la formulación estable se utiliza para formular un medicamento para el tratamiento de la hipoglucemia. En algunas modalidades, la formulación estable

comprende glucagón o una sal del mismo (por ejemplo, acetato de glucagón). En algunas modalidades, la formulación estable comprende glucagón y exenatida.

En algunas modalidades, la formulación estable se utiliza para formular un medicamento para el tratamiento de la diabetes. En algunas modalidades, la formulación estable comprende insulina. En algunas modalidades, la formulación estable comprende exenatida. En algunas modalidades, la formulación estable comprende pramlintida. En algunas modalidades, la formulación estable comprende insulina y pramlintida.

En modalidades adicionales, las formulaciones proporcionadas por la presente invención pueden usarse en ciertos procedimientos de diagnóstico. En tales modalidades particulares, una formulación que contiene glucagón de la presente invención se puede administrar a un mamífero, tal como un ser humano o un animal veterinario, antes, como un complemento de, como parte de, o junto con, uno o más procedimientos de diagnóstico, proporcionando así un método para diagnosticar la enfermedad o trastorno en un paciente que padece o está predispuesto a la enfermedad o trastorno. Los ejemplos no limitantes de dichos procedimientos de diagnóstico en los que se puede utilizar adecuadamente una formulación que contiene glucagón de la presente invención, incluyen los métodos para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer (ver la Patente de los Estados Unidos No. 4,727,041, incorporada aquí como referencia en su totalidad) y la deficiencia de la hormona del crecimiento (ver Patente de los Estados Unidos No. 5,065,747; ver también Boguszewski, CL, *Endocrine* 57: 361-363 (2017), y Yuen, KCJ, *ISRN Endocrinology*, vol. 211, Article ID 608056, pp. 1-6 (2011), doi: 10.5402/2011/608056; todas las divulgaciones de las cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad). Ejemplos adicionales de tales usos incluyen en ciertos procedimientos de diagnóstico radiológico, particularmente aquellos usados en el diagnóstico de afecciones gastroenterológicas (ejemplos no limitantes de los cuales incluyen obstrucciones abdominales, apendicitis, esófago de Barrett, enfermedad celíaca, cánceres, cirrosis, enfermedad de Crohn, diverticulitis, diverticulosis, úlceras, cálculos biliares, prolapso gástrico, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hepatitis (A/B/C), hernia de hiato, trastorno inflamatorio del intestino, hernia, síndrome del intestino irritable, pancreatitis, fisura perianal, colitis ulcerosa y similares), durante los exámenes radiológicos del sistema gastrointestinal para inhibir temporalmente el movimiento de los órganos y tejidos conectivos del tracto gastrointestinal en pacientes adultos (ver, por ejemplo, la etiqueta del producto para glucagón, liofilizado (código NDC 63323-185-03), accesible en: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=8c8acad6-44cc-43aa-966b-027e053be8f5>; ver también, Glucagon in Gastroenterology J. Picazo, ed., Lancaster, Inglaterra: MTP Press Ltd. (1979), especialmente capítulos 3-7, págs. 39-120; cuya descripción se incorpora aquí como referencia). En tales métodos de diagnóstico, la formulación que contiene glucagón de la invención se administra al paciente que padece o está predispuesto al trastorno, mediante cualquier método adecuado de introducción de tal formulación en el cuerpo

del paciente, tales como los descritos en este documento, por ejemplo, mediante la vía intravenosa en dosis de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 0.75 mg aproximadamente 1-10 minutos antes de la prueba de diagnóstico (por ejemplo, el procedimiento radiológico), o por vía intramuscular o intradérmica en dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg aproximadamente 5-15 minutos antes de la prueba de diagnóstico (por ejemplo, el procedimiento radiológico). Otros métodos terapéuticos y de diagnóstico adecuados de uso de las formulaciones de la presente invención serán fácilmente familiares para el médico o farmacéutico habitualmente experto, con base en la descripción contenida en este documento en vista de la información que está disponible en la técnica.

IV. KITS/RECIPIENTES

También se contempla el uso de kits en ciertos aspectos de la presente invención. Por ejemplo, se puede incluir una formulación de la presente invención dentro de un kit, el cual puede incluir un recipiente. En un aspecto, por ejemplo, la formulación puede estar comprendida dentro de un recipiente que está listo para administrarse a o incorporarse en un dispositivo configurado para administrar a un sujeto sin tener que reconstituir o diluir la formulación. Es decir, la formulación que se va a administrar puede almacenarse en el recipiente y usarse fácilmente según sea necesario. El recipiente puede ser un dispositivo. El dispositivo puede ser una jeringa (por ejemplo, jeringa precargada), un dispositivo de inyección tipo bolígrafo, un dispositivo inyector automático, un dispositivo que puede bombear o administrar la formulación (por ejemplo, bombas externas automáticas o no automáticas (por ejemplo, bombas de parche o bombas que requieran un equipo de infusión externo), bombas implantables, etc.) o una bolsa de perfusión. Los dispositivos de tipo bolígrafo/injector automático adecuados incluyen, pero no se limitan a, los dispositivos de tipo bolígrafo/injector automático fabricados por Becton-Dickinson, Swedish Healthcare Limited (SHL Group), YpsoMed Ag y similares. Los dispositivos de bomba adecuados incluyen, pero no se limitan a, los dispositivos de bomba fabricados por Tandem Diabetes Care, Inc., Delsys Pharmaceuticals y similares. Los equipos de infusión adecuados incluyen, entre otros, los fabricados/distribuidos/vendidos por Tandem Diabetes Care, Inc., Medtronic, Disetronic, YpsoMed Ag, Unomedical A/S y similares.

EJEMPLOS

Algunas modalidades de la presente divulgación se describirán con mayor detalle mediante ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos y no pretenden limitar de ninguna manera la presente invención. Por ejemplo, los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse, sin experimentación indebida, para producir esencialmente los mismos resultados.

EJEMPLO 1: Compatibilidad de los Sistemas de Infusión con formulaciones que contienen

DMSO

En un estudio inicial de la compatibilidad de ciertos sistemas/equipos de infusión con formulaciones y composiciones de la invención que contienen DMSO, la porción de plástico duro (es decir, el conector de la bomba) de un equipo de infusión disponible comercialmente (Cleo, Ypsomed) se sumergió en varias mezclas de DMSO y agua, desde 0% de DMSO (agua pura) hasta 100% de DMSO (DMSO puro). Las muestras se fotografiaron después de 1 semana a 45 °C en un agitador orbital de incubación. Téngase en cuenta que en este ejemplo no se incluyeron componentes de formulación adicionales (por ejemplo, ingrediente activo).

La Figura 1 muestra los efectos del contenido de DMSO (% v/v) sobre la integridad estructural del conector del sistema de infusión - una medida de la compatibilidad de este componente, y por lo tanto del sistema de infusión en su conjunto, con ciertas formulaciones de la presente invención. La porción de plástico duro del equipo de infusión estaba hecha de policarbonato y fue la única porción del equipo de infusión que se observó que era incompatible con DMSO cuando se examinó en condiciones de uso del mundo real. Con 75% (v/v) de DMSO (es decir, 25% (v/v) de agua) o menos, el componente del equipo de infusión era visualmente compatible con el sistema solvente (es decir, el plástico permanecía transparente y sin disolver). Con DMSO al 90% (es decir, agua al 10% (v/v)), el componente mostró decoloración (es decir, opacidad), mientras que en DMSO al 100% el componente comenzó a disolverse 10 minutos después de la inmersión.

La compatibilidad visual mejorada con soluciones basadas en DMSO preparadas con mayor contenido de humedad se demostró además con un sistema de administración basado en plástico, diferente, disponible comercialmente: el sistema de inyección UniJect™ (Becton Dickinson). Estos dispositivos de jeringa precargada están diseñados para ser de bajo costo para su uso en países del tercer mundo y están moldeados por inyección a partir de una sola pieza de plástico. Los estudios de estabilidad iniciales (no mostrados) indicaron que las formulaciones de alta concentración de DMSO (es decir, > 90% (v/v)) no eran compatibles con este sistema de inyección, con formulaciones a base de DMSO que promueven la decoloración (opacidad) y la deslaminación del plástico durante el almacenamiento acelerado. Sin embargo, se realizaron estudios de compatibilidad posteriores utilizando soluciones de DMSO que tienen un intervalo de contenido de humedad añadido de acuerdo con la presente invención. En este estudio, los dispositivos UniJect™ se llenaron con mezclas de DMSO-H₂O y se fotografiaron después de 2 semanas de almacenamiento a 45 °C. Como se muestra en la Figura 2, los dispositivos UniJect™ se decoloraron y se volvieron opacos en soluciones que contenían 100%, 95% y 90% de DMSO (téngase en cuenta que estas soluciones contenían 0%, 5% y 10% de humedad añadida (v/v)). Con un 25% de humedad añadida (o un 75% de DMSO), el plástico parecía transparente, similar en apariencia a las muestras de 100% de agua (o 0% de DMSO). Por el contrario, el plástico era visiblemente transparente al 75%, 50% y 0% de DMSO

(correspondiente al 25%, 50% y 100% de humedad añadida, respectivamente).

Tomados en conjunto, los resultados de estos estudios indican que es probable que las formulaciones que contienen DMSO con alto contenido de humedad (por ejemplo, alto contenido de agua), en particular aquellas formulaciones con una concentración de DMSO al 75% (v/v) o inferior, sean compatibles con la mayoría, si no todos, los sistemas de inyección que contienen plástico comercialmente disponibles.

EJEMPLO 2: Estabilidad al Almacenamiento del Glucagón en Formulaciones con Alto Contenido de Humedad

En base a los resultados descritos en el Ejemplo 1, fue de interés examinar la estabilidad de ciertos compuestos terapéuticos, por ejemplo, glucagón, en formulaciones de alto contenido de humedad, para permitir el uso de sistemas de infusión que contienen plástico con formulaciones terapéuticas de glucagón basadas en DMSO.

Los estudios de estabilidad con formulaciones a base de glucagón con alto contenido de humedad indicaron que se necesitará ácido adicional para inhibir la inestabilidad física (es decir, formación de fibrillas y/o gelificación) en la formulación. Para una formulación de glucagón de 5 mg/ml, se observó que la estabilidad física estaba relacionada con la concentración de ácido añadida a la formulación. Las formulaciones de glucagón se prepararon a 5 mg/ml en DMSO (con concentraciones variables de agua en la solución) en viales de vidrio, que tenían concentraciones variables de un ácido mineral (por ejemplo, HCl o H₂SO₄; en el presente estudio, se usó HCl) también presente en la solución. Después de tres semanas de almacenamiento de las formulaciones de glucagón en viales de vidrio a 45 °C, los viales se examinaron visualmente para detectar la presencia de gelificación o agregación del contenido del vial. Los resultados de estos estudios se muestran en la Tabla 1, donde la marca de verificación indica que la muestra estaba físicamente estable (es decir, sin observación visual de gelificación o agregación), y la 'X' indica que se observó gelificación y/o agregación en la muestra). Estos estudios iniciales demostraron que se podría preparar una formulación de glucagón físicamente estable con un alto contenido de humedad.

Tabla 1. Estabilidad física de formulaciones de glucagón de 5 mg/mL en contenido variable de humedad (agua) (v/v con DMSO) y concentraciones de ácidos minerales (3 mM - 7 mM)

	3 mM	4 mM	5 mM	6 mM	7 mM
0% de Humedad	✓	✓	✓	✓	✓
10% de Humedad	✓	✓	✓	✓	✓
20% de Humedad	X	✓	✓	✓	✓
30% de Humedad	X	X	✓	✓	✓

40% de Humedad	X	X	X	✓	✓
50% de Humedad	X	X	X	✓	✓

5 Estudios previos sobre la estabilidad química de formulaciones físicamente estables (es decir, no gelificantes) habían indicado que la presencia de altos niveles de humedad en formulaciones de DMSO/péptido (por ejemplo, glucagón) promueve la degradación química del péptido. Como se discute en la Patente de los Estados Unidos No. 9,649,364 (la descripción de la cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad), la adición de un excipiente estabilizador de ionización (por ejemplo, un donante de protones) es necesaria para inhibir la

10 gelificación, y este efecto estabilizador quizás se deba al aumento de repulsiones electrostáticas entre moléculas vecinas cargadas positivamente, que inhiben la formación de interacciones hidrófobas de intervalo relativamente más corto (es decir, la alineación de regiones hidrófobas de moléculas vecinas) que se cree que promueven la fibrilación y la gelificación).

15 Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que la adición de niveles más altos de humedad imparte múltiples efectos desestabilizadores a una formulación de péptidos basada en DMSO. Estos incluyen (pero no se limitan a) los siguientes: (1) un mayor contenido de humedad promoverá las interacciones hidrófobas (es decir, la mayor humedad inducirá a las regiones hidrófobas de las moléculas a reunirse) lo que da como resultado la gelificación y la fibrilación; y (2) una mayor humedad comenzará a promover las reacciones de hidrólisis desestabilizadoras (por ejemplo, fragmentación, desamidación e isomerización del ácido aspártico) que son responsables de la inestabilidad de las formulaciones de base acuosa. La primera vía se puede inhibir mediante la adición de más protones (es decir, ácidos, particularmente ácidos minerales tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y/o ácido nítrico) mediante la inclusión de un excipiente estabilizador de ionización (similar al descrito en la

20 Patente de Estados Unidos No. 9,649,364). Se cree que el aumento de la concentración de protones potenciará la fuerza de las repulsiones electrostáticas entre moléculas peptídicas vecinas. Sin embargo, la adición de más protones también cataliza muchas de las reacciones de degradación mediadas por agua, promoviendo la degradación química del péptido. Por tanto, como se conoce en la técnica, la adición de agua a una solución que contiene péptidos puede

25 promover la inestabilidad del péptido. Sin embargo, una formulación que exhibe una estabilidad aceptable a largo plazo a bajas temperaturas (es decir, temperaturas refrigeradas) aún puede ser adecuada para su uso en un producto a base de bomba, donde la exposición a temperaturas elevadas (por ejemplo, 37 °C) es relativamente breve (≤ 1 semana).

30 Se prepararon formulaciones de glucagón que tenían un contenido de agua y concentraciones de ácido mineral variables, y se examinaron para determinar la estabilidad física y química durante el almacenamiento. Las formulaciones de muestra se prepararon

35

disolviendo polvo de glucagón a una concentración de 5 mg/ml en DMSO que tenía un contenido de humedad (agua) entre 30-40% (v/v). Además, se incluyó en las formulaciones un intervalo de concentración de ácido (HCl) entre 5-9 mM para inhibir la fibrilación/gelificación y promover la estabilidad física. Las soluciones se cargaron en viales de vidrio de 2 ml, se taparon y se almacenaron invertidos en una cámara de estabilidad a 5 °C o 25 °C/60% de humedad relativa (RH). Aunque el DMSO puro tiene un punto de congelación de aproximadamente 18.5 °C, el alto contenido de humedad de las formulaciones disminuye el punto de congelación de manera que las soluciones no se solidifican a 5 °C. La estabilidad física y química de las formulaciones se evaluó después de ocho semanas (56 días) de almacenamiento. La estabilidad física se evaluó visualmente (observando la formación de fibrillas o la gelificación de la solución), mientras que la estabilidad química se evaluó mediante UHPLC-UV (280 nm) utilizando un método indicador de estabilidad del glucagón (véase la Patente de los Estados Unidos No. 9,649,364).

En el punto de tiempo de ocho semanas, la inspección visual de todas las formulaciones reveló soluciones transparentes e incoloras que estaban visiblemente libres de material particulado. No se observó fibrilación o gelificación en ninguna de las muestras.

Los resultados de estabilidad química se muestran en la Tabla 2; los datos indican el porcentaje de pureza del pico de glucagón mediante UHPLC a la temperatura especificada (n = 1 para cada muestra). Estos resultados indican que a 5 °C las soluciones (que no se congelaron) muestran una excelente estabilidad.

Tabla 2. Estabilidad Química de Formulaciones de Glucagón con Alto Contenido de Humedad tras el Almacenamiento

Muestra	5 °C	25 °C
30% H ₂ O/HCl 5mM	99.6%	97.1%
30% H ₂ O/HCl 7mM	99.6%	95.5%
30% H ₂ O/HCl 9mM	98.9%	92.6%
35% H ₂ O/HCl 5mM	99.5%	96.2%
35% H ₂ O/HCl 7mM	99.0%	94.3%
35% H ₂ O/HCl 9mM	98.9%	91.2%
40% H ₂ O/HCl 5mM	99.1%	95.1%
40% H ₂ O/HCl 7mM	99.0%	93.2%
40% H ₂ O/HCl 9mM	98.6%	89.9%

A 5°C, el incremento del contenido de humedad y ácido pareció promover una degradación menor del péptido de glucagón, aunque la diferencia en la pureza máxima, medida

entre todas las muestras varió en $\leq 1\%$. A 25 °C, la influencia del ácido y la humedad fue más pronunciada, con ambos componentes promoviendo la degradación. Sin embargo, todas las formulaciones parecían tener una estabilidad física y química aceptable durante un período de uso de 1 mes a temperatura ambiente junto con un almacenamiento a más largo plazo en condiciones refrigeradas.

Para ampliar estos estudios y acoplarlos con la información relacionada con los sistemas de infusión obtenida en el Ejemplo 1, se prepararon y evaluaron tres formulaciones diferentes de glucagón de 5 mg/ml, al introducirlas en una bomba de parche en etapa de desarrollo que contenía un depósito plástico interno en el que la formulación se llenó en el dispositivo. Una formulación de baja humedad ("Formulación 1") y dos formulaciones de alta humedad ("Formulación 2" y "Formulación 3"). Estas formulaciones contenían los componentes que se muestran en la Tabla 3. El contenido de humedad de la "Formulación 1" es $< 1.5\%$ (v/v), mientras que las Formulaciones 2 y 3 se prepararon al 35% (v/v) y 50% (v/v) de contenido de humedad, respectivamente.

Tabla 3. Prueba de las Formulaciones de Glucagón para su Evaluación en el Sistema de Administración de Bomba de Parche

	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3
Activo	5 mg/mL Glucagón	5 mg/mL Glucagón	5 mg/mL Glucagón
Excipiente	5.53% (p/v) Trehalosa DH	35% (v/v) H ₂ O	50% (v/v) H ₂ O
	2.9% (p/v) Manitol	H ₂ SO ₄ 7 mM	H ₂ SO ₄ 8 mM
	H ₂ SO ₄ 3.2 mM	DMSO	DMSO
	DMSO		

Los recipientes de líquido a base de plástico de bombas separadas se llenaron con aproximadamente 1.5 ml de cada formulación respectiva y se administraron durante tres días a una velocidad de infusión constante de 500 μ l (0.5 ml) por día. Las bombas se colocaron en un horno a 35 °C durante el período de suministro de tres días para simular la temperatura de la superficie corporal cuando es usada por un paciente. Para cada inyector, el fluido suministrado se recolectó en un vial de vidrio para ser analizado por UHPLC.

Dentro de los 30 minutos después del llenado de las bombas con la Formulación 1 (la formulación de baja humedad), hubo un error del sistema, lo que indica que las bombas ya no estaban funcionando. El examen de las bombas reveló que la formulación se había filtrado en la bomba (es decir, había provocado una abertura en la vía de flujo al disolver un componente plástico del depósito). Por el contrario, las bombas llenas de ambas formulaciones de alta humedad (2 y 3) funcionaron como se esperaba durante el período de tres días, sin indicios de

fugas dentro de la bomba.

Como un control, las muestras también se almacenaron en viales de vidrio en las mismas condiciones. Para cada formulación, se examinaron tres viales y dos muestras de bomba de parche. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Estabilidad química de Muestras de Viales y Bomba (Inyector Sobre el Cuerpo) de Formulaciones de Glucagón/DMSO

	Recipiente de almacenamiento	Excipientes	% de Pureza
	Vial de vidrio	35% H ₂ O, HCl 7 mM	98.4%
10	Vial de vidrio	35% H ₂ O, HCl 7 mM	98.4%
	Vial de vidrio	35% H ₂ O, HCl 7 mM	98.3%
	Bomba	35% H ₂ O, HCl 7 mM	98.7%
	Bomba	35% H ₂ O, HCl 7 mM	98.8%
15	Vial de vidrio	50% H ₂ O, HCl 8 mM	96.9%
	Vial de vidrio	50% H ₂ O, HCl 8 mM	97.0%
	Vial de vidrio	50% H ₂ O, HCl 8 mM	96.8%
	Bomba	50% H ₂ O, HCl 8 mM	98.0%
	Bomba	50% H ₂ O, HCl 8 mM	97.7%

Estos resultados indican que la estabilidad del péptido no se ve afectada negativamente por la vía de contacto del flujo (por ejemplo, componentes de plástico y caucho) en las bombas, exhibiendo ambas formulaciones una estabilidad comparable entre los viales de vidrio y las bombas. Los datos demuestran la viabilidad de una formulación basada en DMSO con alto contenido de humedad para su administración mediante bombas comerciales, al tiempo que ilustran la incompatibilidad de las formulaciones con un contenido alto de DMSO (> 90% (p/p)) con algunos sistemas de administración basados en bombas. Tomados en conjunto, estos estudios indican que se pueden preparar formulaciones de DMSO/glucagón con alto contenido de humedad que exhiban una excelente estabilidad al almacenamiento a largo plazo en condiciones refrigeradas, junto con una alta estabilidad en uso y compatibilidad con bombas comerciales.

EJEMPLO 3: Estabilidad al Almacenamiento a Largo Plazo de Glucagón en Formulaciones con Alto Contenido de Humedad

Para demostrar la estabilidad al almacenamiento a largo plazo de las formulaciones de glucagón con alto contenido de humedad, se prepararon formulaciones de péptidos a base de DMSO que contenían entre 30 y 50% (v/v) de humedad. La concentración de glucagón fue de 5 mg/mL para todas las formulaciones evaluadas. Se incluyó ácido sulfúrico (ya sea 6 mM o 7

mM) en las muestras para mantener la estabilidad física.

Las muestras se almacenaron en viales de vidrio 2R ISO a 2-8°C o -20°C durante más de 1 año (398 días) y luego se caracterizaron en cuanto a estabilidad física y química. La estabilidad física se evaluó examinando visualmente muestras para detectar indicios de fibrilación, incluida la formación de material particulado insoluble y/o gelificación. La estabilidad química (es decir, la pureza del pico de glucagón) se examinó utilizando un método de UHPLC indicador de estabilidad como se describe en el Ejemplo 2. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Datos de UHPLC (pureza máxima de glucagón) para Muestras Después de 398 Días en Condiciones de Almacenamiento Especificadas (N = 1)

	Temp. = 2 - 8 °C		Temp. = -20 °C	
Humedad	[H ₂ SO ₄]		[H ₂ SO ₄]	
%(v/v)	6.0 mM	7.0 mM	6.0 mM	7.0 mM
30%	98.8%	98.4%	99.7%	99.7%
40%	97.6%	97.4%	99.8%	99.6%
50%	97.0%	96.2%	99.6%	99.8%

Ninguna muestra se congeló en ninguna de las condiciones, permaneciendo líquido durante todo el período de almacenamiento. No se observaron indicios de inestabilidad física (por ejemplo, gelificación, precipitación) en las formulaciones de la muestra. El análisis de UHPLC indicó que las muestras permanecieron químicamente estables en todo el intervalo de humedad evaluado. Para las muestras almacenadas en condiciones refrigeradas (2 - 8 °C), se observó una disminución en la estabilidad química con el aumento del contenido de humedad y ácido, pero la pureza general del glucagón se mantuvo muy por encima del 95% después de más de un año de almacenamiento.

Junto con los de los ejemplos anteriores, estos resultados indican que se pueden preparar formulaciones de DMSO/glucagón con alto contenido de humedad que exhiban una excelente estabilidad al almacenamiento a largo plazo tanto en condiciones refrigeradas como de subcongelación.

Todas las composiciones y/o métodos descritos y reclamados en el presente documento pueden elaborarse y ejecutarse sin experimentación indebida a la luz de la presente divulgación. Si bien las composiciones y métodos de esta divulgación se han descrito en términos de algunas modalidades, será evidente para los expertos en la técnica que se pueden aplicar variaciones a las composiciones y métodos y en los pasos o en la secuencia de pasos del método descrito en este documento sin apartarse del concepto, espíritu y alcance de la divulgación. Más

específicamente, será evidente que ciertos agentes que están relacionados tanto química como fisiológicamente pueden sustituir a los agentes descritos en el presente documento, mientras que se obtendrían resultados iguales o similares. Se considera que todos estos sustitutos y modificaciones similares, evidentes para los expertos en la técnica, están dentro del espíritu, alcance y concepto de cualquier invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

10

15

20

25

30

35