



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 243**

51 Int. Cl.:
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 38/09 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04750642 .3**
96 Fecha de presentación : **26.04.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1638522**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.03.2006**

54 Título: **Formulación de fármaco sólida y dispositivo para el almacenamiento y la administración controlada de la misma.**

30 Prioridad: **25.04.2003 US 465466 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.05.2011

73 Titular/es: **BOSTON SCIENTIFIC SCIMED, Inc.**
One Scimed Place
Maple Grove, Minnesota 55311-1566, US

72 Inventor/es: **Prescott, James, H.;**
Uhland, Scott, A.;
Staples, Mark, A. y
Santini, John, T., Jr

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

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

DESCRIPCIÓN

Formulación de fármaco sólida y dispositivo para el almacenamiento y la administración controlada de la misma.

Esta invención está en general en el campo de los métodos y las composiciones para su uso en la administración de un fármaco a pacientes, y más específicamente a formulaciones de fármaco estabilizadas que comprenden formas sólidas de proteínas u otros tipos de principios activos. Esta invención también se refiere a métodos para la manipulación controlada y el almacenamiento de proteínas inestables u otras moléculas y la mejora de la producción, el llenado y almacenamiento de formas secas de tales moléculas.

Muchas proteínas útiles y otras moléculas que son inestables en disoluciones acuosas se manipulan y almacenan como sólidos secos ("seco" se define en este documento como sustancialmente libre de humedad residual, normalmente con un contenido en agua que no supera el 10% p/p). El secado en masa y la liofilización (secado por congelación) son formas útiles conocidas para estabilizar la estructura y la actividad de las proteínas. Los métodos tradicionales de secado por congelación implican la congelación de una disolución acuosa que contiene varios agentes estabilizantes, seguida por la aplicación de vacío para eliminar el agua por sublimación, produciendo un sólido poroso seco que es relativamente estable y adecuado para su almacenamiento a largo plazo.

Los sólidos secos (particularmente polvos) son frecuentemente sensibles a fuerzas de empaquetado, carga estática, humedad y otras variables que pueden afectar a la manipulación de los polvos, haciendo difícil reproducir o administrar cantidades precisas, particularmente microcantidades, de los polvos. Por ejemplo, puede ser difícil controlar la predictibilidad o la repetibilidad de las características de liberación del polvo desde un dispositivo de administración de fármacos. Por consiguiente sería ventajoso minimizar o eliminar tales dificultades. Por consiguiente sería deseable proporcionar métodos mejorados para el almacenamiento y la liberación de formas sólidas secas estables de proteínas y otros principios activos, particularmente desde depósitos de microescala que contienen una formulación farmacéutica.

Además y de manera más general, sería deseable proporcionar composiciones y métodos para manipular y procesar de manera precisa, almacenar de manera estable y administrar de manera exacta formulaciones de fármaco, particularmente proteínas y péptidos a altas concentraciones.

Sumario de la invención

En un aspecto, se proporciona un dispositivo para el almacenamiento y la liberación controlada de una forma sólida de un fármaco. En una realización, este dispositivo comprende una parte de cuerpo; uno o más depósitos ubicados en y definidos por la parte de cuerpo; una matriz monolítica sólida porosa que comprende un fármaco y que está contenida en cada uno del uno o más depósitos; y uno o más materiales excipientes dispersados por la totalidad de los poros dentro de la matriz sólida y que llenan sustancialmente cualquier espacio no ocupado de otra manera por la matriz sólida en cada uno del uno o más depósitos, en el que el material excipiente potencia la estabilidad del fármaco mientras está almacenado en el uno o más depósitos o potencia la liberación del fármaco desde cada depósito.

En varias realizaciones, al menos uno del uno o más materiales excipientes está en un estado sólido, líquido, semisólido o de gel a condiciones ambiente.

En una realización, el uno o más materiales excipientes son no acuosos. Por ejemplo, el material excipiente puede comprender un polímero, tal como un polietilenglicol. En una realización, el polietilenglicol tiene un peso molecular de entre aproximadamente 100 y 10.000 Da. En otra realización, al menos uno del uno o más materiales excipientes comprende un perhalohidrocarburo o un hidrocarburo saturado no sustituido. Aún en otra realización, al menos uno del uno o más materiales excipientes comprende dimetilsulfóxido o etanol. En una realización adicional, al menos uno del uno o más materiales excipientes comprende un aceite farmacéuticamente aceptable. Todavía en una realización adicional, el material excipiente comprende una disolución saturada del fármaco.

En una realización, el fármaco comprende un aminoácido, un péptido o una proteína. En diversas realizaciones, el fármaco se selecciona de glicoproteínas, enzimas, hormonas, interferones, interleucinas y anticuerpos. Por ejemplo, el fármaco puede comprender una hormona paratiroidea humana, una hormona liberadora de hormona leuteinizante, una hormona liberadora de gonadotropina o un análogo de las mismas. Aún en otra realización, el fármaco comprende un péptido natriurético.

En una realización, el uno o más depósitos son microdepósitos. Por ejemplo, el volumen de cada depósito es de entre 10 nl y 500 nl en una realización particular. En otra realización, cada uno del uno o más depósitos tiene un volumen de entre 10 µl y 500 µl.

La parte de cuerpo puede adoptar una variedad de formas. En diversas realizaciones, la parte de cuerpo está en forma de un chip, un disco, un tubo, una esfera o una endoprótesis. La parte de cuerpo puede comprender, por ejemplo, silicio, un metal, una cerámica, un polímero o una combinación de los mismos.

En una realización preferida, el dispositivo comprende una pluralidad de depósitos ubicados en posiciones diferenciadas a lo largo de al menos una superficie de la parte de cuerpo. En una realización, cada depósito tiene una abertura

cubierta por una tapa de depósito impermeable que puede romperse selectivamente para iniciar la liberación del fármaco desde el depósito.

5 En una realización, un primer material excipiente se dispersa por la totalidad de los poros o intersticios dentro de la matriz sólida y un segundo material excipiente llena sustancialmente el espacio del depósito no ocupado por el primer material excipiente en cada uno del uno o más depósitos.

En una realización preferida, el uno o más materiales excipientes, tras la exposición a un disolvente ambiental (por ejemplo, un fluido fisiológico) para el fármaco, fomenta la disolución del fármaco para potenciar la liberación del fármaco desde el depósito. En una realización, el uno o más materiales excipientes evitan la agregación o la precipitación del fármaco tras la exposición a un fluido ambiental para potenciar la liberación del fármaco desde el depósito.

10 En una realización, el dispositivo está adaptado para la implantación en un paciente, y el material excipiente comprende un disolvente orgánico. Preferiblemente, el dispositivo libera *in vivo* una cantidad del disolvente orgánico que es inferior a la exposición diaria máxima predeterminada para el disolvente orgánico.

15 En otro aspecto, se proporciona un método para preparar un dispositivo para el almacenamiento y la liberación controlada de una forma sólida de un fármaco. En una realización, el método comprende: proporcionar un fármaco en forma de matriz porosa, seca; y combinar con la matriz de fármaco al menos un material excipiente que llena sustancialmente los poros e intersticios dentro de la matriz para formar un material compuesto fármaco/excipiente, en el que el material compuesto fármaco/excipiente, solo o en combinación con otro material excipiente, llena sustancialmente cada uno del uno o más depósitos ubicados en una parte de cuerpo de un dispositivo para el almacenamiento y la liberación controlada del fármaco.

20 En una realización, la forma de matriz porosa, seca del fármaco se proporciona en primer lugar en el uno o más depósitos y después se añade el material excipiente fluidificado al uno o más depósitos. En una realización, el método comprende además solidificar el material excipiente fluidificado.

25 En una realización, la forma de matriz porosa, seca del fármaco se forma mediante un método que comprende: disolver o dispersar un fármaco en un medio líquido volátil para formar un primer fluido; depositar una cantidad del primer fluido en cada uno del uno o más depósitos; y secar la cantidad volatilizando el medio líquido volátil para producir la matriz porosa, seca del fármaco en el uno o más depósitos.

En otra realización, el al menos un material excipiente está en estado fundido cuando se combina con la matriz de fármaco.

30 Aún en otra realización, la forma de matriz porosa seca de fármaco y el al menos un material excipiente se combinan juntos en primer lugar fuera del uno o más depósitos para formar un material compuesto fármaco/excipiente y después se carga el material compuesto fármaco/excipiente en el uno o más depósitos. Por ejemplo, el material compuesto fármaco/excipiente puede solidificarse para dar una preforma antes de cargarse en el uno o más depósitos, conformándose cada preforma para ajustarse en y llenar sustancialmente uno del uno o más depósitos. En otro ejemplo, el material compuesto fármaco/excipiente se extruye en estado fundido en los depósitos.

35 En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una matriz sólida que comprende un fármaco, y uno o más materiales excipientes dispersados por la totalidad de los poros o intersticios dentro de la matriz sólida, en la que el material excipiente potencia la estabilidad del fármaco mientras está almacenado y la disolución posterior tras la administración. En una realización, la composición está en forma de una pluralidad de gránulos diferenciados.

40 Aún en otro aspecto, se proporciona un dispositivo sensor, que comprende una parte de cuerpo; uno o más depósitos ubicados en y definidos por la parte de cuerpo; una matriz sólida que comprende un material de sensor y que está contenida dentro de cada uno del uno o más depósitos; y uno o más materiales excipientes que llenan sustancialmente cualquier espacio no ocupado de otra manera por la matriz sólida dentro de cada uno del uno o más depósitos, para eliminar las bolsas de gas en el depósito.

45 **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es una vista en sección transversal en perspectiva de una realización del depósito y de la parte de cuerpo del dispositivo de administración de fármacos descrito en el presente documento.

La figura 2 ilustra una realización de las etapas de procedimiento para cargar en un depósito una matriz de fármaco sólida y rellenar con un material excipiente.

50 La figura 3 es un gráfico de la recuperación de leuprolide normalizada a lo largo del tiempo para varias formulaciones que comprenden leuprolide en forma sólida.

Las figuras 4A-B son vistas en perspectivas exterior e interior, respectivamente, de una realización de un dispositivo de administración de fármacos implantable que puede cargarse con las formulaciones de fármaco descritas en el presente documento.

La figura 5 es una vista en perspectiva exterior de otra realización de un dispositivo de administración de fármacos implantable que puede cargarse con las formulaciones de fármaco descritas en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

Se han desarrollado métodos para formular una forma sólida de un fármaco para la liberación controlada desde un dispositivo de contención, tal como un dispositivo de microchip que comprende una serie de microdepósitos. Se proporcionan dispositivos de administración de fármacos implantables cargados con estas formulaciones.

Se había observado que la liberación *in vitro* de un fármaco liofilizado desde depósitos pequeños puede inhibirse por la presencia de burbujas de aire en el depósito. Aunque sin limitarse a ninguna teoría, se cree que estas burbujas resultan de los espacios huecos en el fármaco sólido y evitan que entre fluido desde el exterior del depósito al depósito y entre en contacto con el fármaco sólido, inhibiendo así la disolución del fármaco y la difusión del fármaco disuelto al exterior del depósito. Se ha descubierto que el uso de un excipiente de desplazamiento de huecos con el fármaco sólido en el dispositivo de contención podía proporcionar un mayor control de las propiedades de liberación de fármacos (cinética) del que se produciría en ausencia del excipiente de desplazamiento de huecos. Por ejemplo, los métodos y las formulaciones mejoradas pueden ayudar a mantener el principio activo farmacéutico sólido estable durante el almacenamiento en el dispositivo de contención, pueden evitar que burbujas de aire obstaculicen la liberación del fármaco desde el dispositivo de contención, y/o pueden potenciar la redisolución de la fármaco tras la liberación/administración a un paciente que lo necesita.

Los métodos implican proporcionar un fármaco en forma de matriz porosa, seca y después añadir a la matriz de fármaco un material excipiente que llena sustancialmente los poros e intersticios dentro de la matriz. Estas formulaciones pueden prepararse, almacenarse y usarse en una variedad de dispositivos y de sistemas de administración de fármacos. La composición es particularmente útil en dispositivos de administración de fármacos que tienen pequeñas aberturas de depósito a través de las cuales se libera el fármaco. El excipiente puede solidificarse o permanecer líquido tras cargar la formulación en los depósitos del dispositivo. Tener el material excipiente en los poros de la matriz potencia la estabilidad y/o la redisolución del fármaco manteniendo la concentración local del fármaco más baja durante el procedimiento de redisolución en comparación con la concentración si no se hubiera incluido material excipiente, evitando o minimizando así que la concentración local del fármaco durante la redisolución supere la solubilidad del fármaco y provoque la reprecipitación, lo que podría bloquear la abertura del depósito, y/o minimizar la agregación inaceptable de moléculas de fármaco de péptido o proteína.

Estos métodos de carga del depósito y de formulación también pueden adaptarse para su uso en aplicaciones de sensores, por ejemplo en las que se cargan los depósitos con un sensor de base química en vez de un fármaco.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que las expresiones “comprenden”, “que comprenden”, “incluyen” y “que incluyen” sean términos abiertos, no limitativos, a menos que se indique expresamente lo contrario.

I. Dispositivos para el almacenamiento y la liberación/exposición de un sensor o fármaco sólido

Dispositivo para el almacenamiento y la administración de fármaco

En un aspecto, se proporciona un dispositivo para el almacenamiento y la administración de una formulación de fármaco en forma sólida a un paciente que lo necesita. En una realización, el dispositivo para el almacenamiento y la liberación controlada de una forma sólida de un fármaco comprende una parte de cuerpo; uno o más depósitos ubicados en y definidos por la parte de cuerpo; una matriz sólida que comprende un fármaco y que está contenida en cada uno del uno o más depósitos; y uno o más materiales excipientes dispersados por la totalidad de los poros o intersticios dentro de la matriz sólida y que llenan sustancialmente cualquier espacio no ocupado de otra manera por la matriz sólida dentro de cada uno del uno o más depósitos, en el que el material excipiente potencia la estabilidad del fármaco mientras está almacenado en el uno o más depósitos o potencia la liberación del fármaco desde cada depósito.

Tal como se usa en el presente documento, las expresiones “llenan sustancialmente” y “que llenan sustancialmente” se refieren a llenar el volumen hueco de la matriz de fármaco sólida y/o del depósito con al menos una cantidad de material excipiente suficiente para mejorar las características de disolución/liberación de la formulación de fármaco en comparación con las de la matriz de fármaco sólida sin el material excipiente presente en los poros y los intersticios de la matriz de fármaco y los espacios del depósito.

En una realización, cada depósito tiene una abertura cubierta por una tapa de depósito que puede romperse selectivamente (por ejemplo, disgregarse) para iniciar la liberación del fármaco desde el depósito. En una realización preferida, la tapa de depósito comprende una película metálica y se disgrega mediante ablación electrotérmica tal como se describe en el documento estadounidense con n.º de serie 10/641.507, presentado el 15 de agosto de 2003. Esta realización se ilustra en la figura 1, que muestra un dispositivo 10 (mostrado solamente en parte) que comprende una parte de cuerpo 12, que incluye una primera parte de sustrato 18 y una segunda parte de sustrato 16. Están definidos depósitos 14 en la parte de cuerpo. (Dos están ubicados en la parte de cuerpo en esta ilustración, pero solamente puede observarse uno a partir del corte transversal de parte de la primera parte de sustrato). La abertura de liberación de los depósitos está cubierta por tapas de depósito 20a y 20b. Conductores metálicos 22a y 22b se conectan

eléctricamente a las tapas de depósito, para administrar corriente eléctrica a las tapas de depósito. Se proporciona una capa dieléctrica 25 en la superficie externa de la primera parte de sustrato y está por debajo de los conductores.

La figura 2 muestra en una vista en sección transversal una realización de un depósito en la parte de cuerpo y muestra el depósito que está cargándose con la formulación de fármaco descrita en el presente documento. El sustrato 30 incluye un depósito 31, que tiene una abertura de liberación 33 cubierta por la tapa de depósito 38. (Aunque no se muestra en el presente documento, el lado de llenado más ancho del depósito se sellará tras completar los procedimientos de formulación y carga de fármaco descritos en el presente documento). Los conductores metálicos 36 pueden suministrar corriente eléctrica a través de la tapa de depósito 38 en el momento deseado de apertura del depósito para iniciar la liberación de la formulación de fármaco 46. También se muestran la capa dieléctrica 32 y la capa de pasivación superior 34.

En una realización, la matriz de una forma sólida de un fármaco comprende fármaco no cristalino, liofilizado. En una variación, el material excipiente es un disolvente farmacéuticamente aceptable en el que el fármaco tiene una solubilidad significativa pero que no disuelve la matriz sólida preexistente del fármaco en un grado que interfiere con los requisitos de dosificación para una aplicación particular, y además fomenta la redisolución del fármaco tras la liberación del fármaco/excipientes desde el depósito.

El dispositivo de almacenamiento y administración de fármacos, que incluye uno o más depósitos, puede adoptar una amplia variedad de formas. Por ejemplo, el dispositivo de almacenamiento y administración de fármacos puede comprender un dispositivo de administración químico de microchip, una bomba (tal como una bomba osmótica o mecánica implantable), una endoprótesis de elución de fármaco, o una combinación de los mismos.

Las figuras 4A-B y la figura 5 ilustran dos configuraciones posibles de dispositivos de almacenamiento y administración de fármacos implantables. La figura 4A muestra el exterior del dispositivo 50 que incluye un recinto hermético de titanio 54. Esta figura también muestra el lado/superficie de liberación de la parte de cuerpo 56 que incluye los depósitos que contienen la formulación de fármaco sólida descrita en el presente documento. La figura 4B muestra la parte interior 52 del dispositivo 50, que incluye un ASIC 60, microprocesador 58, condensador 62, batería 64, y antena de telemetría inalámbrica 66. La figura 5 muestra otra realización del dispositivo que incluye una primera parte 72 que incluye los depósitos que contienen la formulación de fármaco sólida descrita en el presente documento, y una segunda parte 70 que incluye todos los elementos de control (por ejemplo, electrónica, fuente de alimentación, telemetría inalámbrica, etc.).

En realizaciones preferidas, el dispositivo es un dispositivo implantable para la administración sostenida de fármacos, que comprende uno o más depósitos que contienen (almacenan) la formulación de fármaco hasta que se libera para el suministro/administración al paciente. En una realización, la formulación de matriz de fármaco con material excipiente líquido farmacéuticamente aceptable dispersado por la totalidad de los poros o de intersticios dentro de la matriz será satisfactoriamente estable a lo largo de un período prolongado (por ejemplo, 2 meses, 4 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, etc.).

Ejemplos representativos de dispositivos implantables que pueden adaptarse para su uso con las formulaciones descritas en el presente documento incluyen bombas implantables (por ejemplo, bombas mecánicas como las fabricadas por Medtronic, MiniMed y Arrow, o bombas osmóticas como DUROS™ o Viadur™), endoprótesis (vasculares o periféricas), y dispositivos de administración químicos de microchip (por ejemplo, patente estadounidense n.º 5.797.898 concedida a Santini *et al.*, patente estadounidense n.º 6.527.762 concedida a Santini *et al.*, patente estadounidense n.º 6.656.162 concedida a Santini *et al.*). En otras realizaciones, el cuerpo del dispositivo con los depósitos puede ser parte de un sistema externo para mezclar un fármaco con un fluido portador para la administración posterior, por ejemplo, administración intravenosa, de una disolución de fármaco (por ejemplo, patente estadounidense n.º 6.491.666 concedida a Santini *et al.*). Aún en otra realización, el dispositivo de administración de fármacos implantable es una endoprótesis médica que tiene depósitos microfabricados en el cuerpo de la endoprótesis, por ejemplo, en su superficie exterior, su superficie interior, o cargados en aberturas que se extienden a través del cuerpo de la endoprótesis. Tal endoprótesis puede incluir opcionalmente un recubrimiento biodegradable o bioerosionable para proteger la formulación farmacéutica antes y durante la implantación y/o para retardar de liberación del fármaco.

Otros métodos y dispositivos de múltiples depósitos para la liberación controlada del fármaco se describen en las publicaciones de solicitud de patente estadounidense n.ºs 2002/0107470 A1, 2002/0072784 A1, 2002/0138067 A1, 2002/0151776 A1, 2002/0099359 A1, 2002/0187260 A1 y 2003/0010808 A1; documentos PCT WO 2004/022033 A2; PCT WO 2004/026281; y la patente estadounidense n.º 6.123.861.

Dispositivo para el almacenamiento y la exposición de sensor químico

En otro aspecto, las composiciones y los métodos de llenado de depósitos pueden adaptarse para el uso en aplicaciones de sensores. Por ejemplo, puede cargarse un sensor de base química, por ejemplo en forma de enzima unida a gel, en los depósitos, y después puede rellenarse el depósito con un no disolvente, tal como PEG, que evita que un bolsa de aire en el depósito bloquee el contacto entre el sensor de base química y un fluido fisiológico (u otro componente ambiental de interés) desde el exterior del depósito. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º

6.551.838 concedida a Santini *et al.*, que describe dispositivos de detección que tienen una serie de depósitos cargados con diversos sensores químicos para una gama de aplicaciones biomédicas.

Depósitos y cuerpo de dispositivo

- 5 El dispositivo comprende una parte de cuerpo, es decir, un sustrato, que incluye uno o más microdepósitos, conteniendo cada microdepósito una microcantidad del fármaco y el excipiente. En varias realizaciones, la parte de cuerpo comprende silicio, un metal, una cerámica, un polímero o una combinación de los mismos. Preferiblemente, cada depósito se forma de materiales herméticos (por ejemplo, metales, silicio, vidrios, cerámicas) y se sella herméticamente por una tapa de depósito. En varias realizaciones, la parte de cuerpo está en forma de un chip, un disco, un tubo, una esfera o una endoprótesis.
- 10 En una realización preferida, el dispositivo incluye una pluralidad de los depósitos ubicados en posiciones diferenciadas a lo largo de al menos una superficie de la parte de cuerpo.
- 15 Los microdepósitos pueden fabricarse en una parte de cuerpo estructural usando cualquier técnica de fabricación adecuada conocida en la técnica. Las técnicas de fabricación representativas incluyen procedimientos de fabricación MEMS u otros procedimientos de micromecanizado, diversas técnicas de perforación (por ejemplo, perforación por láser, mecánica y por ultrasonidos), y técnicas de acumulación, tales como LTCC (cerámica cosinterizada a baja temperatura). La superficie del microdepósito puede tratarse o recubrirse opcionalmente para alterar una o más propiedades de la superficie. Los ejemplos de tales propiedades incluyen hidrofilia/hidrofobia, propiedades de humectación (energías superficiales, ángulos de contacto, etc.), rugosidad superficial, carga eléctrica, características de liberación y similares.
- 20 Tal como se usa en el presente documento, el término “microdepósito” se refiere a una estructura sólida de forma cóncava adecuada para contener de manera liberable un material, en el que la estructura tiene un tamaño y una forma adecuados para llenarse con una microcantidad del material, que comprende un fármaco. En una realización, el microdepósito tiene un volumen igual o inferior a 500 μl (por ejemplo, inferior a 250 μl , inferior a 100 μl , inferior a 50 μl , inferior a 25 μl , inferior a 10 μl , etc.) y superior a aproximadamente 1 nl (por ejemplo, superior a 5 nl, superior a 10 nl, superior a aproximadamente 25 μl , superior a aproximadamente 50 nl, superior a aproximadamente 1 μl , etc.). La forma y las dimensiones del microdepósito pueden seleccionarse para maximizar o para minimizar el área de contacto entre el material de fármaco y la superficie circundante del microdepósito.
- 25 Tal como se usa en el presente documento, el término “microcantidad” se refiere a volúmenes pequeños de entre 1 nl y 10 μl . En una realización, la microcantidad es de entre 1 nl y 1 μl . En otra realización, la microcantidad es de entre 10 nl y 500 nl.
- 30 En otras realizaciones, los depósitos son más grandes que microdepósito y pueden contener una cantidad de formulación de fármaco mayor que una microcantidad. Por ejemplo, el volumen de cada depósito puede ser superior a 10 μl (por ejemplo, al menos 20 μl , al menos 50 μl , al menos 100 μl , al menos 250 μl , etc.) e inferior a 1.000 μl (por ejemplo, inferior a 900 μl , inferior a 750 μl , inferior a 500 μl , inferior a 300 μl , etc.). Éstos pueden denominarse como macrodepósitos y macrocantidades, respectivamente. A menos que se indique explícitamente que se limita a volúmenes/cantidades o bien de micro o bien de macroescala, se pretende que el término “depósito” incluya ambos.
- 35 En una realización preferida, el dispositivo comprende un dispositivo de administración químico de microchip. En otras realizaciones, el dispositivo puede incluir chips poliméricos o dispositivos compuestos por materiales no basados en silicio que no pueden denominarse “microchips”. En una realización, el dispositivo puede comprender una bomba osmótica, por ejemplo, la tecnología de bomba osmótica DUROSTM (Alza Corporation) incluida en dispositivos comerciales tales como VIADURTM (Bayer Healthcare Pharmaceuticals y Alza Corporation).
- 40

Fármaco o material de sensor

Fármaco

- 45 Tal como se usa en el presente documento, el término “fármaco” es esencialmente cualquier agente terapéutico o profiláctico, que se proporciona de manera deseable en una forma sólida, particularmente para los propósitos de mantener o de ampliar la estabilidad del fármaco a lo largo de un tiempo comercial y médicamente útil, por ejemplo, durante el almacenamiento en un dispositivo de administración de fármacos hasta que es necesario administrar el fármaco. La matriz de fármaco sólida puede estar en forma pura o en forma de partículas sólidas de otro material en las que el fármaco está contenido o dispersado. Tal como se usa en el presente documento, “forma pura” del fármaco incluye el principio activo farmacéutico (API), humedad residual y cualquier especie química combinada con el API en una razón molar específica que se aísla con el API durante la preparación del API (por ejemplo, un contraión) y que no se ha añadido como excipiente. El fármaco está en forma de matriz sólida seca. La expresión “sólido seco” significa una mezcla sólida monolítica. Los términos “preforma” y “gránulo” se refieren a una forma sólida, pequeña de la matriz de fármaco cargada con el material excipiente solidificado.
- 50
- 55 El fármaco puede comprender moléculas pequeñas, moléculas grandes (es decir, macromoléculas), o una combinación de las mismas. En una realización, el fármaco de molécula grande es una proteína o un péptido. En otras realizaciones

diversas, el fármaco puede seleccionarse de aminoácidos, vacunas, agentes antivirales, vectores de administración génica, inhibidores de interleucinas, inmunomoduladores, factores neurotróficos, agentes neuroprotectores, agentes antineoplásicos, agentes quimioterápicos, polisacáridos, anticoagulantes (por ejemplo, LMWH, pentasacáridos), antibióticos (por ejemplo, inmunosupresores), agentes analgésicos y vitaminas. En una realización preferida, el fármaco es una proteína. Los ejemplos de tipos adecuados de proteínas incluyen glicoproteínas, enzimas (por ejemplo, enzimas proteolíticas), hormonas u otros análogos (por ejemplo, LHRH, esteroides, corticosteroides, factores de crecimiento), anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos anti-VEGF, inhibidores del factor de necrosis tumoral), citocinas (por ejemplo, interferones α , β o γ), interleucinas (por ejemplo, IL-2, IL-10) y productos terapéuticos relacionados con la diabetes/obesidad (por ejemplo, insulina, exenatida, PYY, GLP-1 y sus análogos). En una realización, el fármaco es un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (LH-RH), tal como leuprolide. En otra realización a modo de ejemplo, el fármaco comprende una hormona paratiroidea, tal como una hormona paratiroidea humana o sus análogos, por ejemplo, hPTH (1-84) o hPTH (1-34). En una realización adicional, el fármaco se selecciona de nucleósidos, nucleótidos, y análogos y conjugados de los mismos. Aún en otra realización, el fármaco comprende un péptido con actividad natriurética, tal como péptido natriurético auricular (PNA), péptido natriurético tipo B (o cerebral) (PNB), péptido natriurético tipo C (PNC) o péptido natriurético de dendroaspis (PND).

Los métodos descritos en el presente documento son particularmente útiles para fármacos que comprenden moléculas que son inestables en disolución, tal como una disolución acuosa. La expresión “inestable en disolución” se refiere a moléculas que pueden experimentar reacción o cambios estructurales o conformacionales que dan como resultado una pérdida de bioactividad o de otra manera los hacen inadecuados para un uso previsto. Los ejemplos de los tipos de mecanismos que inducen estos cambios incluyen autodegradación, agregación, desamidación, oxidación, escisión, replegamiento, hidrólisis, cambios conformacionales y otros mecanismos químicos. Por ejemplo, se sabe que las enzimas proteolíticas experimentan autólisis. Como otro ejemplo, algunas proteínas forman agregados o experimentan desamidación. Los compuestos distintos de proteínas también pueden ser inestables.

Material de sensor

En una realización alternativa, los dispositivos y los métodos descritos en el presente documento pueden usarse o adaptarse fácilmente para almacenar y exponer un material de sensor (particularmente uno en forma sólida) en el uno o más depósitos. Puede usarse una amplia variedad de materiales de sensor, dependiendo de la aplicación final. Tal como se usa en el presente documento, la expresión “material de sensor” se refiere esencialmente a cualquier especie química reactiva. La especie química reactiva puede ser un compuesto de fármaco. En una realización, el dispositivo para la detección incluye múltiples depósitos diferenciados e incluye opcionalmente uno o más fármacos para su liberación.

En una realización, el dispositivo comprende un sensor de base química que incorpora una enzima unida a gel en la parte posterior (lado del llenado) de un depósito. El material excipiente puede ser un PEG que evita que una bolsa de aire en el depósito bloquee el contacto entre fluido fisiológico y el sensor de base química.

En una de las realizaciones del dispositivo de sensor, el material excipiente comprende o forma una membrana semipermeable sobre el material de sensor. Por ejemplo, puede usarse Nafion como membrana semipermeable con glucosa oxidasa como material de sensor.

Excipientes de procesamiento

En los procedimientos de secado o de liofilización, el fármaco puede procesarse con uno o más aditivos (es decir, excipientes de procesamiento). Los ejemplos representativos de tales aditivos incluyen tensioactivos, lioprotectores y crioprotectores. La selección de un aditivo apropiado dependerá del fármaco particular y del procedimiento de secado/liofilización que va a usarse. En una realización, tales aditivos comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable. La elección y las cantidades de excipiente de procesamiento para una formulación específica dependen de una variedad de factores y pueden seleccionarse por un experto en la técnica. Los ejemplos de estos factores incluyen el tipo y la cantidad de fármaco, el tamaño de partícula y la morfología de la forma sólida del fármaco, la naturaleza o las propiedades químicas del fármaco, y las propiedades y vía de administración deseadas de la formulación final. Los ejemplos de los tipos de excipientes de procesamiento farmacéuticamente aceptables incluyen agentes de carga, agentes de humectación, estabilizadores, inhibidores del crecimiento cristalino, antioxidantes, antimicrobianos, conservantes, agentes de tamponamiento (por ejemplo, ácidos, bases), tensioactivos, desecantes, dispersantes, agentes osmóticos, aglutinantes (por ejemplo, almidón, gelatina), disgregantes (por ejemplo, celulosas), deslizantes (por ejemplo, talco), diluyentes (por ejemplo, lactosa, fosfato de dicalcio), agentes colorantes, lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, aceites vegetales hidrogenados) y combinaciones de los mismos. Otros excipientes de procesamiento farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen la mayoría de los vehículos aprobados para la administración parenteral, incluyendo agua, solución salina, disolución de Ringer, disolución de Hank, y disoluciones de glucosa, lactosa, dextrosa, manitol, etanol, glicerol, albúmina y similares. En una realización, el excipiente de procesamiento puede incluir una o más ciclodextrinas.

Material excipiente de desplazamiento de huecos

- El material excipiente se añade en forma líquida a la forma de matriz sólida del fármaco (o de material de sensor), de manera que pueda impregnar el fármaco, llenando sustancialmente los poros, huecos e intersticios, y eliminando burbujas o bolsas de aire de la matriz, cuando está contenida en un depósito de un dispositivo de almacenamiento y administración de fármacos. Una vez que el material excipiente está en su sitio (por ejemplo, ha impregnado los poros de la matriz de fármaco sólida), entonces el material excipiente en forma líquida puede o bien permanecer en forma líquida o bien convertirse en una forma sólida o semisólida. El material excipiente potencia preferiblemente la manipulación, estabilidad, solubilidad y dispersibilidad del fármaco o del material de sensor.
- La expresión “material excipiente” se refiere a cualquier componente no activo de la formulación destinado a facilitar el suministro y la administración por la vía pretendida. Preferiblemente es farmacéuticamente aceptable, lo que significa que es un componente en la forma farmacéutica distinto del principio activo que, en las cantidades requeridas para el dispositivo, no impedirá la aprobación de comercialización para el uso terapéutico en seres humanos por las agencias reguladoras a nivel internacional.
- El material excipiente es un no disolvente para el fármaco. Tal como se usa en el presente documento, la expresión “no disolvente” se refiere a un disolvente en el que la solubilidad del fármaco es lo suficientemente baja como para que menos del 10% de la matriz que contiene el fármaco se disuelva en el disolvente en el depósito a lo largo de la vida útil del dispositivo de almacenamiento y liberación para el fármaco.
- En diversas realizaciones, al menos uno del uno o más materiales excipientes es un sólido, un líquido, un semisólido o un gel, a condiciones ambiente. Tal como se usa en el presente documento, las “condiciones ambiente” son aproximadamente 20°C y presión atmosférica.
- En una realización, el material excipiente comprende un compuesto que interacciona (por ejemplo, a nivel molecular) con la molécula de fármaco de una manera deseable seleccionada, por ejemplo para potenciar el almacenamiento o la administración (por ejemplo, potenciando la solubilidad) del fármaco. Tal material excipiente puede conocerse en la técnica como “modificador de la administración”. Por ejemplo, en la técnica se conocen modificadores de la administración para su uso en la administración oral de la hormona paratiroidea (PTH). Los modificadores de la administración pueden facilitar el paso del fármaco a través de capas lipídicas en el tejido.
- En una realización, el material excipiente es no acuoso. En una realización, el material excipiente no acuoso es un líquido farmacéuticamente aceptable.
- En algunas realizaciones, el material excipiente comprende un polímero. En una realización, el polímero comprende polietilenglicol (PEG), por ejemplo, normalmente uno que tiene un peso molecular entre aproximadamente 100 y 10.000 Daltons. En otra realización, el material excipiente incluye PEG 200. En otra realización, el material excipiente incluye un PEG que es sólido a la temperatura corporal, por ejemplo, entre aproximadamente 35 y 40°C. En una realización, se usa un PEG que es un sólido a la temperatura corporal y un líquido a una temperatura ligeramente superior a la temperatura corporal (por ejemplo PEG 1450). Otros polímeros, tales como poli(ácido láctico) (PAL), poli(ácido glicólico) (PAG), copolímeros de los mismos (PALG), o polímeros del etilo-acetato de vinilo (EVA). En otras realizaciones, el material excipiente puede ser un aceite farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, aceite de sésamo).
- En una realización, el material excipiente incluye una disolución saturada de fármaco. Es decir, el material excipiente comprende una disolución líquida formada por el fármaco disuelto en un disolvente para el fármaco. La disolución se satura de modo que el disolvente no disuelve la forma de matriz sólida del fármaco. La disolución saturada actúa como material excipiente no disolvente, llenando sustancialmente los poros y huecos en la matriz sólida.
- En otra realización, el material excipiente comprende un perhalohidrocarburo o hidrocarburo saturado no sustituido farmacéuticamente aceptable. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 6.264.990 concedida Knepp *et al.*, que describe líquidos anhidros, apróticos, hidrófobos, no polares, tales como perhalohidrocarburos o hidrocarburos saturados no sustituidos biocompatibles, tales como perfluorodecalina, perfluorobutilamina, perfluorotripropilamina, perfluoro-N-metildecahidroquinidina, perfluoro-octohidroquinolidina, perfluoro-N-ciclohexilpirilidina, perfluoro-N,N-dimetilciclohexilmetilamina, perfluoro-dimetil-adamantano, perfluorotrimetilbicciclo(3.3.1)nonano, bis(perfluorohexil)-eteno, bis(perfluorobutil)eteno, perfluoro-1-butil-2-hexileno, tetradecano, metoxiflurano y aceite mineral.
- En una realización, el material excipiente farmacéuticamente aceptable comprende dimetilsulfóxido (DMSO), glicerol o etanol.
- Aunque generalmente sería deseable usar materiales excipientes farmacéuticamente aceptables solubles/miscibles en agua para su uso en dispositivos de microchip, se prevé que tal limitación no se requiera en todos los casos o con todos los medios de depósito, por ejemplo cuando hay o bien un medio complementario para acelerar la liberación de la formulación de fármaco desde un depósito o bien si la liberación es de otra manera “no pasiva”, como con una bomba osmótica.
- En determinadas realizaciones, el material excipiente puede ser uno que no se consideraría habitualmente como componente en una forma farmacéutica. Cuando el dispositivo de administración de fármacos implantable comprende

5

uno o más depósitos diferenciados de pequeño volumen, por ejemplo, microdepósitos, entonces puede ser deseable usar disolventes orgánicos que no es posible usar en grandes cantidades, por ejemplo debido a preocupaciones de toxicidad. En diversas realizaciones, los disolventes indicados en la tabla 1 pueden usarse como material excipiente si los volúmenes del depósito del dispositivo son lo suficientemente pequeños como para garantizar que la exposición diaria al excipiente no puede superar los límites predeterminados, por ejemplo descritos en ICH Guideline Q3C: Impurities: Residual Solvents ("Directriz Q3C de la ICH: Impurezas: Disolventes").

TABLA 1: MATERIALES EXCIPIENTES Y LÍMITES DE EXPOSICIÓN

Excipiente	Límite diario (mg)	Excipiente	Límite diario (mg)
Benceno	0,02	1,1,2-Tricloroetano	0,8
Tetracloruro de carbono	0,04	Xileno	21,7
1,2-Dicloroetano	0,05	Acido acético	50
1,1-Dicloroetano	0,08	Acetona	50
1,1,1-Tricloroetano	15	Anisol	50
Acetonitrilo	4,1	1-Butanol	50
Clorobenceno	3,6	2-Butanol	50
Cloroformo	0,6	Acetato de butilo	50
Ciclohexano	38,8	Terc-butilmetil éter	50
1,2-Dicloroetano	18,7	Cumeno	50
Diclorometano	6,0	Dimetilsulfóxido	50
1,2-Dimetoxietano	1,0	Etanol	50
N,N-Dimetilacetamida	10,9	Acetato de etilo	50
N,N-Dimetilformamida	8,8	Éter etílico	50
1,4-Dioxano	3,8	Formiato de etilo	50
2-Etoxietanol	1,6	Ácido fórmico	50
Etilenglicol	6,2	Heptano	50
Formamida	2,2	Acetato de isobutilo	50
Hexano	2,9	Acetato de isopropilo	50
Metanol	30,0	Acetato de metilo	50
2-Metoxietanol	0,5	3-Metil-1-butanol	50
Metilbutilcetona	0,5	Metiletil cetona	50
Metilciclohexano	11,8	Metilisobutil cetona	50
N-Metilpirrolidona	5,3	2-Metil-1-propanol	50
Nitrometano	0,5	Pentano	50
Piridina	2,0	1-Pentanol	50
Sulfolano	1,6	1-Propanol	50
Tetrahidrofurano	7,2	2-Propanol	50
Tetralina	1,0	Acetato de propilo	50
Tolueno	8,9		

II. Métodos para preparar la formulación

10

En una realización, se proporciona un método para preparar una formulación de fármaco que comprende (a) proporcionar un fármaco en forma de matriz porosa, seca; y (b) añadir a la matriz de fármaco (es decir, "rellenar") un material excipiente líquido farmacéuticamente aceptable que llena suficientemente los poros y los intersticios dentro de la matriz que fomenta la redisolución del fármaco tras la administración. El excipiente puede solidificarse o seguir siendo líquido dependiendo de los requisitos de administración. Llenando los poros y los intersticios con el material excipiente líquido farmacéuticamente aceptable, el aire (u otro gas) se desplaza ventajosamente, ya que la presencia del gas podría inhibir de lo contrario la redisolución del fármaco tras la administración (por ejemplo, tras la exposición de la formulación de fármaco a fluidos fisiológicos). El material excipiente también puede potenciar la estabilidad así como la

15

redisolución del fármaco tras la liberación en el medio fisiológico reduciendo eficazmente la concentración local del fármaco tras la disolución hasta una concentración en el medio fisiológico que no está saturada; en ausencia del material excipiente, el fármaco formulado seco puede, tras la disolución, superar la saturación y precipitar, desnaturalizarse y/o agregarse. Esta formulación puede prepararse, almacenarse y usarse en una variedad de dispositivos y de sistemas de administración de fármacos.

III. Métodos para cargar los depósitos del dispositivo con la formulación de fármaco

Puede usarse una variedad de métodos para cargar un dispositivo de almacenamiento y administración de fármacos con una formulación de fármaco que incluye una forma sólida de un fármaco. En una primera técnica, se fluidifica el fármaco, ya sea disolviendo o dispersando el fármaco sólido en un medio líquido volátil o calentando para formar una formulación de fármaco fundida. Entonces se introduce el fármaco fluidificado en los depósitos y se transforma (por ejemplo, eliminando el medio líquido volátil o enfriando el material fundido), al menos parcialmente, en una forma de fármaco sólida. En la segunda técnica, la formulación de fármaco sólida se forma en un gránulo adecuado que entonces se carga en los depósitos.

Preparación de la formulación de fármaco directamente en el depósito del dispositivo de administración

15 Métodos usando medio líquido volátil

En una realización, el método comprende (a) proporcionar un líquido que comprende un fármaco disuelto o dispersado en un medio líquido volátil; (b) depositar una cantidad del líquido en al menos un depósito de un dispositivo de almacenamiento y administración de fármacos; (c) secar la cantidad volatilizándolo el medio líquido volátil para producir una matriz porosa, seca del fármaco en al menos un depósito; y (d) añadir a la matriz de fármaco un material excipiente líquido que llena o llena sustancialmente los poros e intersticios dentro de la matriz. Preferiblemente, el material excipiente líquido llena todo o sustancialmente todo el espacio dentro de al menos de un depósito no ocupado de otra manera por la matriz de fármaco. En la figura 2 se muestra una realización de este método. Se proporciona un depósito vacío 31 y se llena en primer lugar con una disolución de fármaco 40 (o suspensión, etc.). Se seca la disolución (o se liofiliza, etc.) dando una matriz de fármaco porosa, sólida 42. Entonces, se añade un material excipiente fluidificado 44 en la matriz para dar la formulación de fármaco 46 que es una matriz de fármaco con excipiente infiltrado.

Etapas (a)

El fármaco puede combinarse con un medio líquido volátil adecuado para formar una disolución o una suspensión o una emulsión del fármaco, usando técnicas conocidas en la técnica. En una realización, el medio líquido volátil comprende un disolvente para el fármaco de modo que el vehículo líquido comprende una disolución del principio activo disuelto en el disolvente. En otra realización, el medio líquido volátil comprende un no disolvente para el fármaco de modo que el vehículo líquido comprende una suspensión o emulsión del principio activo dispersado en el no disolvente.

Tal como se usa en el presente documento, el “medio líquido volátil” se refiere a un vehículo líquido en el que se proporciona el fármaco antes de/para someterse a liofilización o secado. Puede ser un disolvente o un no disolvente para el fármaco, y puede volatilizarse (por ejemplo, por evaporación o sublimación o una combinación de las mismas) para dejar el fármaco disuelto o suspendido. La selección del medio líquido volátil depende, al menos en parte, del fármaco elegido y las condiciones deseadas de liofilización o secado (por ejemplo, temperatura, presión, velocidad de volatilización, etc.). El medio líquido volátil se selecciona preferiblemente para minimizar su reacción con el fármaco y para evitar que se fomente la degradación del fármaco antes de que pueda volatilizarse el medio líquido.

El medio líquido volátil puede ser acuoso o no acuoso. Los ejemplos representativos de medios líquidos volátiles acuosos incluyen agua, solución salina, disolución de Ringer, disolución de Hank, y disoluciones acuosas de glucosa, lactosa, dextrosa, manitol, etanol, glicerol, albúmina, y similares.

El medio líquido volátil puede incluir uno o más aditivos, tales como los descritos anteriormente. Los ejemplos de estos aditivos incluyen tensioactivos y otros materiales excipientes. En una realización para preparar una formulación de proteína estable a partir de una proteína sensible a las interfases aire-líquido, el aditivo comprende un éster de ácido graso de polioxietilen-sorbitano, particularmente monooleato de polioxietilen-sorbitano (es decir, TWEEN™ 80, polisorbato 80). Véase Ha, *et al.*, J. Pharma. Sci., 91 (10): 2252-64 (2002).

En determinadas realizaciones, el dispositivo de administración de fármacos incluye pequeños volúmenes de depósito. Debido al pequeño volumen de depósito, pueden usarse muchos líquidos volátiles que habitualmente no se considerarían durante la producción de una forma farmacéutica. Si la exposición diaria a líquido residual en la forma farmacéutica final no supera los límites en la tabla 1 (referencia: ICH Guideline Q3C: Impurities: Residual Solvents), entonces pueden usarse los excipientes volátiles indicados durante la producción de una forma farmacéutica, si se requiere.

Etapas (b)

La disolución o suspensión del fármaco en el medio líquido volátil puede depositarse en el depósito mediante una variedad de técnicas, tales como microinyección u otras técnicas conocidas en la técnica.

Etapla (c)

El término “secado” se refiere a la eliminación del medio líquido volátil por evaporación, sublimación, o una combinación de las mismas. En una realización, se congela la cantidad de líquido tras de la deposición de la etapa (b) y antes del secado de la etapa(c). Opcionalmente, el secado de la etapa (c) puede incluir recalentar la cantidad congelada, someter la cantidad de líquido a una presión subatmosférica, o ambas.

Los procedimientos de secado y liofilización son, o se adaptan a partir de, técnicas de procesamiento en masa convencionales en la técnica. Un liofilizador típico consiste en una cámara para secado a vacío, una fuente de vacío, un mecanismo de congelación, una fuente de calor, y un sistema de eliminación de vapor. Para algunos fármacos, la presión de vacío en el proceso de liofilización es de tan sólo 0,1 mm Hg. En una realización, se usan métodos y equipo de secado y/o liofilización de microescala descritos en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2004/0043042 A1.

Etapla (d)

Después del secado, se añade un material excipiente líquido a la matriz de fármaco que llena o llena sustancialmente los poros e intersticios dentro de la matriz. En una realización de este método, tras de la etapa de depositar el líquido sobre el sólido seco, la penetración de los huecos en el sólido por el líquido puede facilitarse mediante varias técnicas. Los ejemplos de las técnicas incluyen extraer un vacío suficiente para lograr la penetración, añadir suficiente calor al sistema para lograr la penetración reduciendo la viscosidad del líquido, o una combinación de estas técnicas. Además, puede usarse el mismo líquido, o un líquido diferente, para ocupar el volumen, si lo hay, en el depósito que no se llenó con la matriz de fármaco y el primer fluido de llenado, si quedaba gas en la región que inhibía la redisolución o liberación del fármaco.

Relleno fundido

En una realización, el fármaco se dispersa o se disuelve en material excipiente fundido durante el llenado del dispositivo, como una extrusión de fusión en caliente. La práctica habitual de una extrusión de fusión en caliente implica temperaturas que superan los 100°C. En una realización, se mezclan fármacos termosensibles con un material excipiente que se mantiene por encima del punto de fusión de la mezcla en disolución hasta que se completa el llenado del depósito, en el que las temperaturas de almacenamiento y de uso esperadas están por debajo del punto de fusión. En una realización preferida, se usa un polietilenglicol (PEG) como material excipiente, y la extrusión de fusión en caliente se realiza a temperaturas relativamente bajas (<60°C) que son aceptables para muchos fármacos de péptido y de proteína.

Transferencia de fármaco preformado en el depósito del dispositivo de administración

En otra realización, la formulación de fármaco sólida se forma en una cavidad de un sustrato (es decir, un molde), o depósitos diferenciados, para producir una preforma individual (es decir, gránulos o tortas). Esta preforma conserva la forma de la cavidad del molde, y puede transferirse a un depósito en un dispositivo de almacenamiento y administración de fármacos, por ejemplo, una bomba implantable u otro dispositivo de administración de fármacos implantable. Alternativamente, la preforma (o más probablemente las múltiples preformas) puede transferirse a un recipiente (por ejemplo, un vial de vidrio) para el almacenamiento a largo plazo y usarse posteriormente con sistemas de administración convencionales (simples) (por ejemplo, una jeringuilla).

En una realización, se añade un aglutinante a la preforma para darle suficiente integridad estructural para colarse y manipularse sin daños. Por ejemplo, el aglutinante puede ser un material excipiente añadido en forma líquida a la matriz de fármaco sólida en el molde, que se transforma de líquido a sólido o a semisólido tras infiltrar la matriz de fármaco. En realizaciones preferidas, el aglutinante es un polímero, tal como un PEG de bajo peso molecular. Por ejemplo, el procedimiento puede incluir calentar el aglutinante hasta su punto de fusión, inyectarlo sobre un preforma de fármaco, permitir que infiltre la preforma con un ligero calentamiento a vacío, y entonces permitir que el aglutinante se enfríe hasta temperatura ambiente y se solidifique. La preforma sólida resultante comprende partículas de fármaco liofilizadas encapsuladas por material excipiente sólido.

En una realización, se prepara una formulación de fármaco en forma de gránulos (es decir, preformas) obtenidos mediante (a) proporcionar un líquido que comprende un fármaco disuelto o dispersado en un medio líquido volátil; (b) depositar una cantidad del líquido en al menos un depósito; (c) secar la cantidad por volatilización del medio líquido volátil para producir una matriz porosa, seca del fármaco en el interior de al menos un depósito; (d) añadir a la matriz de fármaco un material excipiente líquido que llena los poros e intersticios dentro de la matriz; (e) solidificar el material excipiente líquido farmacéuticamente aceptable para formar un gránulo de fármaco y excipiente; y (f) retirar el gránulo del al menos un depósito.

Pueden prepararse cantidades a granel de la formulación de fármaco, por ejemplo, llevando a cabo el procedimiento en una pluralidad de depósitos, en serie o simultáneamente, para formar una pluralidad de gránulos de la formulación de fármaco. La pluralidad de gránulos puede combinarse y cargarse en un vial u otro recipiente para el almacenamiento estable del fármaco. El vial u otro recipiente está preferiblemente adaptado para facilitar la reconstitución (por ejemplo, mediante disolución en un líquido farmacéuticamente aceptable o dispersión en un líquido o gas farmacéuticamente

aceptable) y la administración de la formulación de fármaco (por ejemplo, mediante administración oral o mediante inyección, vía pulmonar u otras vías de administración parenteral).

- 5 Los depósitos (particularmente microdepósitos) cargados con gránulos transferidos pueden “terminarse” con el mismo material excipiente o uno diferente para eliminar (es decir, desplazar) cualquier bolsa de gas que pueda conducir a burbujas en el depósito, ya que tales burbujas pueden interferir con la liberación/disolución de la formulación de fármaco. La eliminación de burbujas puede ser particularmente crítica para los microdepósitos u otros depósitos que tienen aberturas pequeñas o de tamaño micrométrico para la liberación del fármaco.

La invención puede entenderse adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos

- 10 Se evaluó el rendimiento de liberación de diferentes formulaciones de leuprolide, un potente análogo de la hormona liberadora de la hormona leuteinizante (LHRH), desde un dispositivo de administración de fármacos de microchip. Las formulaciones que se consideraron incluían formas en fase de disolución, una forma liofilizada que incluía un excipiente que fomenta la disolución, y una forma liofilizada que no incluía ningún material adicional. Las liberaciones de las diferentes formas de fármaco desde los depósitos del dispositivo se llevaron a cabo usando la apertura del depósito por ablación electrorresistiva. Las liberaciones se realizaron usando un aparato de celda de flujo. Tras una activación de la liberación, se hizo fluir una fase móvil (solución salina acuosa tamponada con fosfato) a través de la celda a intervalos periódicos. Se recogieron fracciones de efluente individuales y se determinaron las cantidades de leuprolide liberado y recuperado en cada fracción mediante análisis de HPLC usando un método específico para el monómero de leuprolide.

Ejemplo 1: Liberación de leuprolide liofilizado desde microdepósitos con llenado secundario de PEG 1450

- 20 Carga del microchip con disolución de fármaco

Se llenaron depósitos de un microchip con una disolución acuosa del fármaco. Se preparó la disolución disolviendo acetato de leuprolide, según se recibió del proveedor comercial, en agua. No se añadieron otros materiales a la disolución. La concentración de leuprolide, expresada como la concentración equivalente de base libre de leuprolide, era de 190 mg/ml. Se llenó cada depósito con 100 nl de disolución.

- 25 Liofilización en chip

Inmediatamente tras el llenado del chip, se congelaron el chip y su contenido, y se transfirió el chip al estante preenfriado de un liofilizador (-40°C). Se sublimó el disolvente acuoso a presión reducida (liofilización). La liofilización pareció satisfactoria, ya que no se observó ninguna refusión y las tortas liofilizadas conservaron su forma y volumen tras el equilibrado de presión.

- 30 Adición de excipiente que fomenta la disolución

- Se calentó polietilenglicol con un peso molecular nominal de 1450 g/mol (PEG 1450, punto de fusión de aproximadamente 42°C) por encima de su punto de fusión y se dispensó sobre las tortas liofilizadas de leuprolide. El volumen de PEG 1450 dispensado sobre cada torta era de 100 nl. Se observó una rápida captación de PEG 1450 por la torta. Se colocó el chip, que contenía leuprolide liofilizado y PEG 1450, en una cámara de vacío a aproximadamente 35 50°C y durante aproximadamente 1 hora para fomentar la desgasificación del gas (aire) atrapado dentro de la matriz de leuprolide-PEG 1450.

Medición de la liberación del fármaco

- Se sellaron los depósitos del chip, que contenían la dispersión sólido-sólido de leuprolide en PEG 1450, usando una lámina adhesiva. Se empaquetó el chip sellado en una celda de flujo, y se activaron liberaciones a intervalos de 24 horas. A intervalos de 90 minutos se hizo pasar un volumen de fase móvil a través de la celda de flujo y se sometió a ensayo para determinar el contenido de leuprolide usando un método de HPLC de fase inversa específico para monómero de leuprolide. Se detectó leuprolide en la corriente de efluente. Se observaron cinéticas de liberación y recuperaciones de masa reproducibles, superando normalmente las recuperaciones de masa el 90% del rendimiento teórico. En la figura 3 se presenta un perfil de liberación representativo.

- 45 **Ejemplo 2: Liberación de leuprolide liofilizado sin llenado secundario - técnica anterior.**

Carga del microchip con disolución de fármaco

- Se cargaron depósitos de un microchip con una disolución acuosa del fármaco. Se preparó la disolución disolviendo acetato de leuprolide, según se recibió del proveedor comercial, en agua. No se añadieron otros materiales a la disolución. La concentración de leuprolide, expresada como la concentración equivalente de base libre de leuprolide, era de 180 mg/ml. Se llenó cada depósito con 100 nl de la disolución.

Liofilización en chip

5 Inmediatamente tras el llenado del chip, se congelaron el chip y su contenido, y se transfirió el chip al estante preenfriado de un liofilizador (-40°C). Se sublimó el disolvente acuoso a presión reducida (liofilización). La liofilización pareció satisfactoria, ya que no se observó ninguna refusión y las tortas liofilizadas conservaron su forma y volumen tras el equilibrado de presión.

Medición de la liberación del fármaco

10 Se sellaron los depósitos del chip, que contenían el liofilizado seco, usando una lámina adhesiva. Se empaquetó el chip sellado en una celda de flujo, y se activaron liberaciones a intervalos de 24 horas. A intervalos de 90 minutos se hizo pasar un volumen de fase móvil a través de la celda de flujo y se sometió a ensayo para determinar el contenido de leuprolide usando un método HPLC de fase inversa específico para monómero de leuprolide. Se detectó leuprolide en fracciones de efluente. Se observaron cinéticas de liberación y recuperaciones de masa variables. En comparación con las liberaciones de leuprolide liofilizado para el que el volumen hueco de la torta liofilizada se había desplazado con PEG 1450, las cinéticas de liberación eran uniformemente más lentas y las recuperaciones de masa eran inferiores. En la figura 3 se presenta un perfil de liberación representativo para leuprolide seco, liofilizado.

15 **Ejemplo 3: Liberación de leuprolide en fase de disolución; leuprolide en DMSO**

Como base para comparar las propiedades de liberación de formulaciones de leuprolide liofilizadas, se realizaron liberaciones desde chips que contenían leuprolide en fase de disolución.

Carga del microchip con disolución de fármaco

20 Se llenaron depósitos de un microchip con una disolución del fármaco en dimetilsulfóxido (DMSO). La disolución contenía acetato de leuprolide, según se recibió del proveedor comercial, y DMSO. No se añadieron otros materiales a la disolución. La concentración de leuprolide, expresada como la concentración equivalente de base libre de leuprolide, era de 170 mg/ml. Se llenó cada depósito con 100 nl de la disolución.

Medición de la liberación del fármaco

25 Se sellaron los depósitos del chip, que contenían leuprolide en fase de disolución en DMSO, usando una lámina adhesiva. Se empaquetó el chip sellado en una celda de flujo, y se activaron liberaciones a intervalos de 24 horas. A intervalos de 90 minutos se hizo pasar un volumen de fase móvil a través de la celda de flujo y se sometió a ensayo para determinar el contenido de leuprolide usando un método de HPLC de fase inversa específico para monómero de leuprolide. Se detectó leuprolide en fracciones de efluente. Se observaron cinéticas de liberación y recuperaciones de masa reproducibles, superando normalmente las recuperaciones de masa el 80% del rendimiento teórico. En la figura 3 se presenta un perfil de liberación representativo.

30

Ejemplo 4: Liberación de leuprolide en fase de disolución; leuprolide en agua

Como base para comparar las propiedades de liberación de las formulaciones de leuprolide liofilizadas, se realizaron liberaciones desde chips que contenían leuprolide en fase de disolución.

Carga del microchip con disolución de fármaco

35 Se llenaron depósitos de un microchip con una disolución del fármaco en agua. La disolución contenía acetato de leuprolide, según se recibió del proveedor comercial, y agua. No se añadieron otros materiales a la disolución. La concentración de leuprolide, expresada como la concentración equivalente de base libre de leuprolide, era de 200 mg/ml. Se llenó cada depósito con 100 nl de disolución.

Medición de la liberación del fármaco

40 Se sellaron los depósitos del chip, que contenían leuprolide acuoso, usando una lámina adhesiva. Se empaquetó el chip sellado en una celda de flujo, y se activaron liberaciones a intervalos de 24 horas. A intervalos de 90 minutos se hizo pasar un volumen de fase móvil a través de la celda de flujo y se sometió a ensayo para determinar el contenido de leuprolide usando un método de HPLC de fase inversa específico para monómero de leuprolide. Se detectó leuprolide en fracciones de efluente. Se observaron cinéticas de liberación y recuperaciones de masa reproducibles, superando normalmente las recuperaciones de masa el 85% del rendimiento teórico. En la figura 3 se muestra un perfil de liberación representativo.

45

La tabla 2 a continuación muestra una comparación de las propiedades de liberación para las formulaciones de leuprolide, incluyendo formas liofilizadas con y sin la adición de un excipiente que fomenta la disolución.

Tabla 2: Características de liberación de la formulación de leuprolide

Formulación	Recuperación (tras 12 h), expresada como porcentaje del llenado teórico	Tiempo hasta el 50% de recuperación acumulada (tras 12 h)
Fase de disolución acuosa	89%	2,8 h
Fase de disolución en DMSO	84%	1,1 h
Liofilizado, sin llenado secundario	37%	4,3 h
Liofilizado, llenado secundario con PEG1450	94%	2,1 h

La figura 3 ilustra perfiles de liberación representativos para formas en disolución y sólidas de leuprolide. Se encuentran cinéticas de liberación y rendimientos reproducibles para las formulaciones en fase de disolución y para leuprolide liofilizado en una matriz de PEG 1450. Las cinéticas de liberación obtenidas para el leuprolide liofilizado solo son normalmente variables y lentas. Se demostró que el uso de un material excipiente sólido puede usarse para potenciar la cinética de liberación de fármacos esencialmente así como un material excipiente líquido. Sin embargo, se cree que, al menos para algunos fármacos tales como proteínas, el material excipiente sólido puede ofrecer una mayor estabilidad a largo plazo del fármaco en comparación con el material excipiente líquido, particularmente materiales excipientes acuosos.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para el almacenamiento y la liberación controlada de una forma sólida de un fármaco que comprende:
una parte de cuerpo;
una pluralidad de depósitos ubicados en y definidos por la parte de cuerpo;
- 5 un fármaco en una forma de matriz monolítica sólida porosa contenida en cada uno de los depósitos; y
uno o más materiales excipientes dispersados por la totalidad de los poros de la matriz de fármaco y que llenan sustancialmente el espacio no ocupado de otra manera por la matriz de fármaco dentro de cada uno de los depósitos,
en el que el material excipiente potencia la liberación del fármaco desde cada depósito.
- 10 2. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que al menos uno del uno o más materiales excipientes es sólido en condiciones ambiente.
3. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que al menos uno del uno o más materiales excipientes es líquido en condiciones ambiente.
4. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que al menos uno del uno o más materiales excipientes es un semisólido o un gel en condiciones ambiente.
- 15 5. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que uno o más materiales excipientes son no acuosos.
6. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que al menos uno del uno o más materiales excipientes comprende un polímero.
7. Dispositivo según la reivindicación 6, en el que el polímero comprende polietilenglicol.
- 20 8. Dispositivo según la reivindicación 7, en el que el polietilenglicol tiene un peso molecular de entre aproximadamente 100 y 10.000 Da.
9. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que al menos uno del uno o más materiales excipientes comprende un perhalohidrocarburo o hidrocarburo saturado no sustituido.
10. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que al menos uno del uno o más materiales excipientes comprende dimetilsulfóxido o etanol.
- 25 11. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que al menos uno del uno o más materiales excipientes comprende un aceite farmacéuticamente aceptable.
12. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el fármaco comprende un aminoácido, un péptido o una proteína.
- 30 13. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el fármaco se selecciona del grupo que consiste en glicoproteínas, enzimas, hormonas, interferones, interleucinas y anticuerpos.
14. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el fármaco comprende una hormona paratiroidea humana, hormona liberadora de hormona leuteinizante, una hormona liberadora de gonadotropina o un análogo de las mismas.
- 35 15. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el fármaco comprende un péptido natriurético.
16. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que los depósitos son microdepósitos.
17. Dispositivo según la reivindicación 16, en el que el volumen de cada depósito es de entre 10 nl y 500 nl.
18. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que los depósitos tienen individualmente un volumen de entre 10 µl y 500 µl.
- 40 19. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que la parte de cuerpo está en forma de un chip, un disco, un tubo, una endoprótesis o una esfera.
20. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que la parte de cuerpo comprende silicio, un metal, un polímero, una cerámica o una combinación de los mismos.

21. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que cada depósito tiene una abertura cubierta por una tapa de depósito impermeable que se rompe selectivamente para iniciar la liberación del fármaco desde el depósito.
- 5 22. Dispositivo según la reivindicación 21, en el que la tapa del depósito comprende una película metálica que se disgrega mediante ablación electrotérmica.
23. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que un primer material excipiente se dispersa por la totalidad de los poros o intersticios dentro de la matriz sólida y un segundo material excipiente ocupa espacio del depósito no ocupado por el primer material excipiente o la matriz sólida, dentro de cada uno de los depósitos.
- 10 24. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el uno o más materiales excipientes, tras la exposición a un disolvente ambiental para el fármaco, fomenta la disolución del fármaco para potenciar la liberación del fármaco desde el depósito.
25. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el uno o más materiales excipientes evitan la agregación o la precipitación del fármaco tras la exposición a un fluido ambiental para potenciar la liberación del fármaco desde el depósito.
- 15 26. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, adaptado para su implantación en un paciente.
27. Dispositivo según la reivindicación 26, en el que el dispositivo libera *in vivo* un excipiente de disolvente orgánico en una cantidad que es inferior a la exposición diaria máxima predeterminada para el disolvente orgánico.
28. Método para preparar un dispositivo para el almacenamiento y la liberación controlada de una forma sólida de un fármaco que comprende:
- 20 proporcionar una parte de cuerpo del dispositivo que tiene una pluralidad de depósitos ubicados en la misma, estando adaptado el dispositivo para el almacenamiento y la liberación controlada de un fármaco;
- proporcionar en los depósitos un fármaco en forma de matriz monolítica sólida porosa; y
- combinar con la matriz de fármaco al menos un material excipiente que llena sustancialmente los poros de la matriz de fármaco para formar un material compuesto fármaco/excipiente,
- 25 en el que el material compuesto fármaco/excipiente, solo o en combinación con otro material excipiente, llena sustancialmente cada uno de los depósitos.
29. Método según la reivindicación 28, en el que la matriz de fármaco se proporciona en primer lugar en el uno o más depósitos y después se añade el material excipiente fluidificado a los depósitos.
30. Método según la reivindicación 28, en el que la matriz de fármaco se forma mediante un método que comprende:
- 30 disolver o dispersar un fármaco en un medio líquido volátil para formar un primer fluido;
- depositar una cantidad del primer fluido en cada uno de los depósitos; y
- secar la cantidad mediante volatilización del medio líquido volátil para producir la matriz monolítica sólida del fármaco en los depósitos.
- 35 31. Método según la reivindicación 28, en el que al menos un material excipiente está en estado fundido cuando se combina con la matriz de fármaco.
32. Método según la reivindicación 28, en el que la matriz de fármaco y el al menos un material excipiente se combinan juntos en primer lugar fuera de los depósitos para formar un material compuesto fármaco/excipiente y después se carga el material compuesto fármaco/excipiente en los depósitos.
- 40 33. Método según la reivindicación 32, en el que el material compuesto fármaco/excipiente se solidifica para dar una preforma antes de cargarse en los depósitos, conformándose cada preforma para ajustarse en y llenar sustancialmente uno de los depósitos.
34. Método según la reivindicación 32, en el que el material compuesto fármaco/excipiente se extruye en estado fundido en los depósitos.
35. Método según la reivindicación 29, que comprende además solidificar el material excipiente fluidificado.
- 45 36. Método según la reivindicación 28, en el que el material excipiente comprende una disolución saturada del fármaco.
37. Método según cualquiera de las reivindicaciones 28 a 36, en el que los depósitos son microdepósitos.

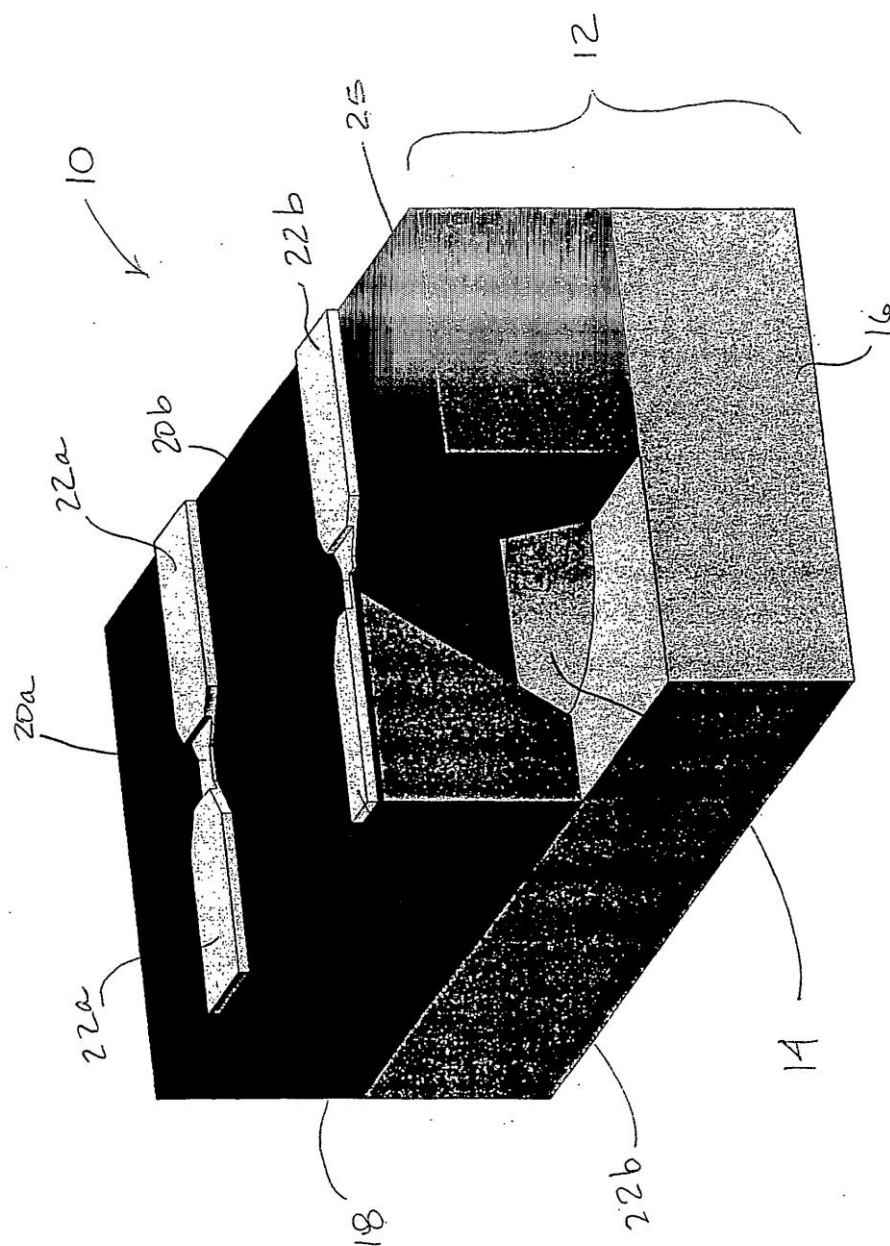
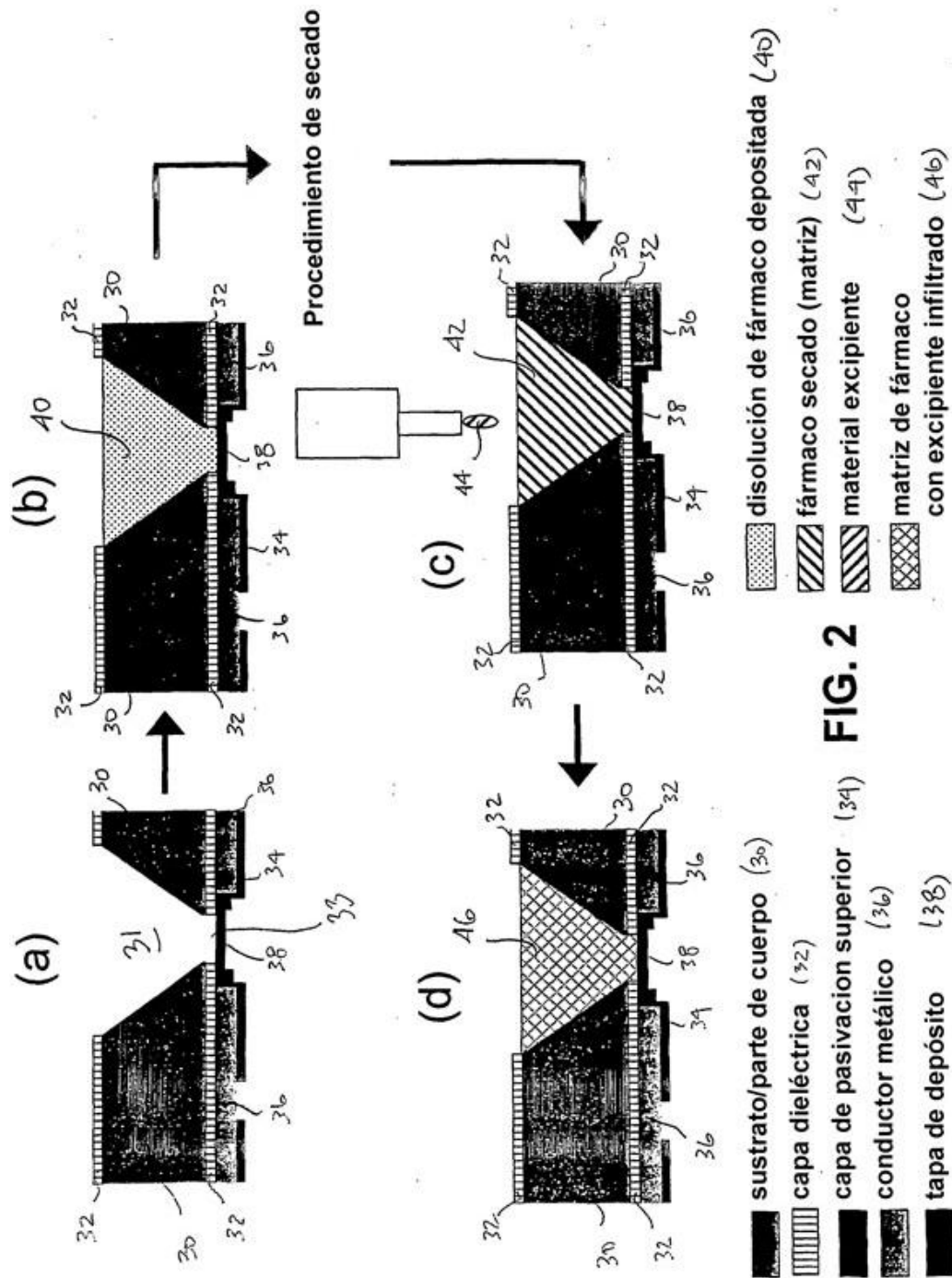


FIG. 1



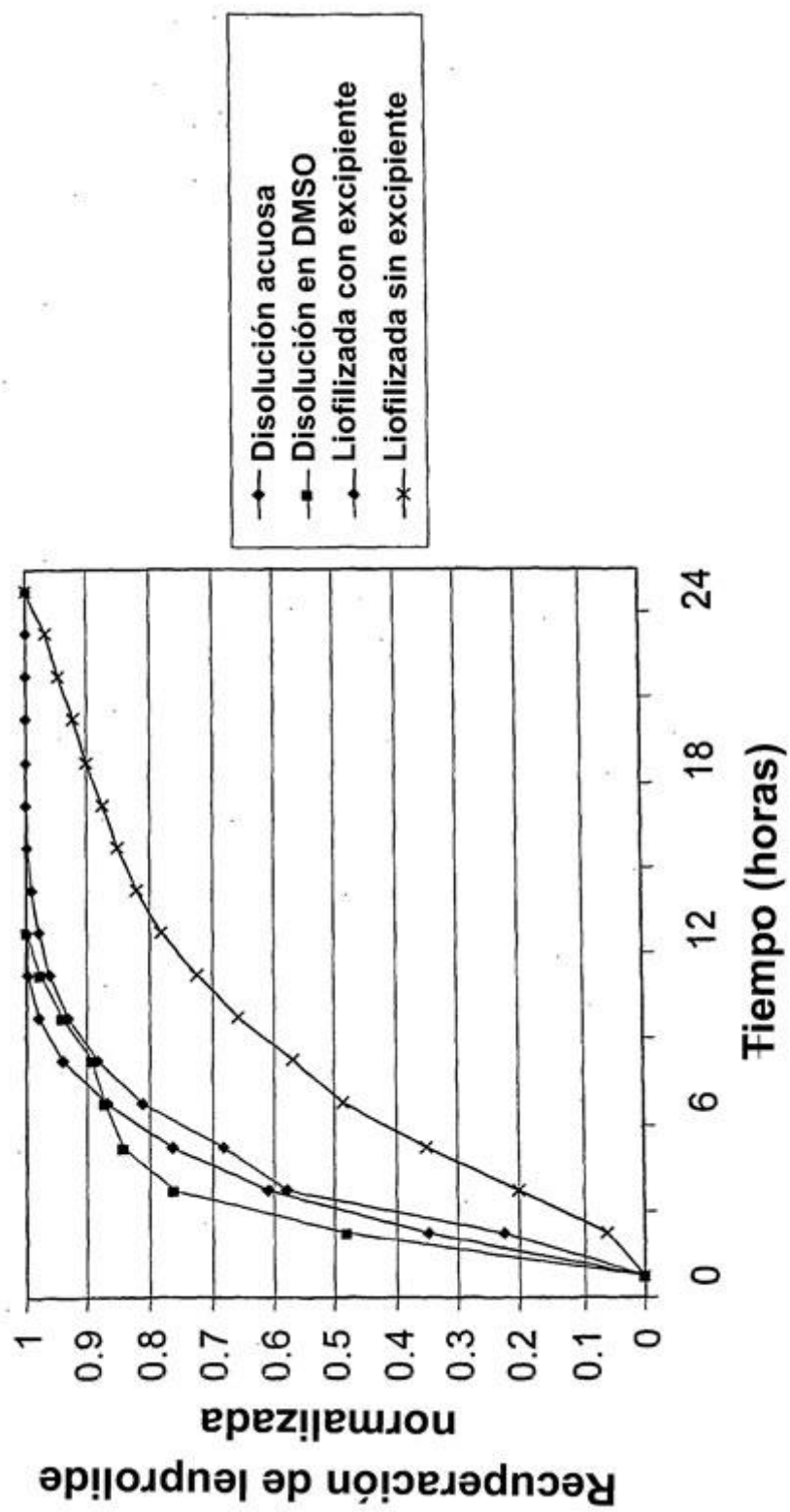


FIG. 3

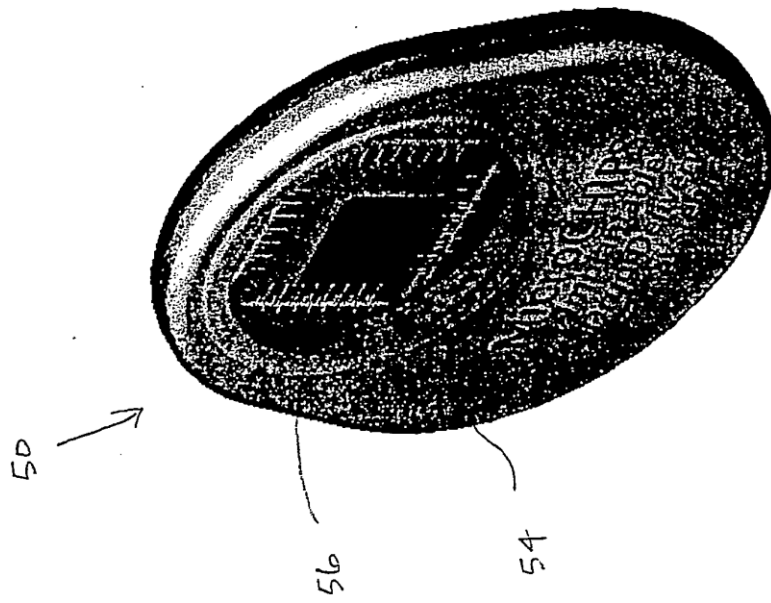


FIG. 4A

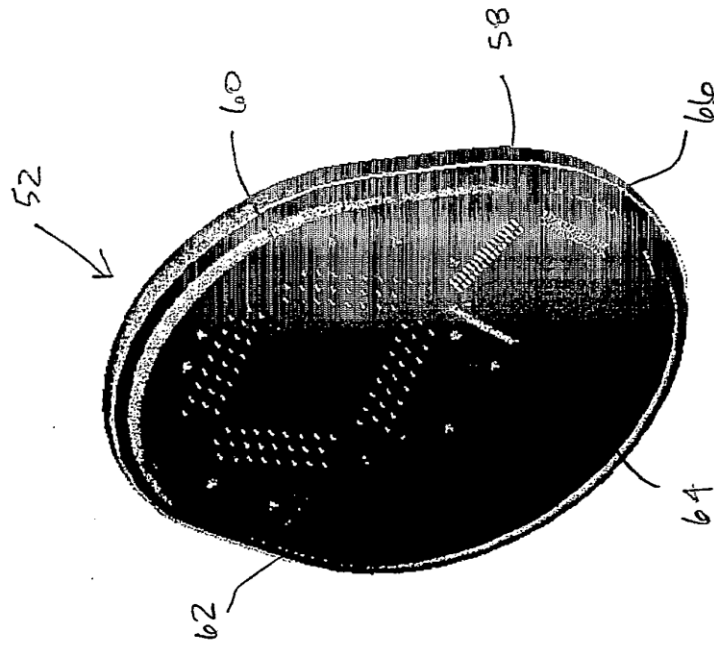


FIG. 4B

FIG. 5

