

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 172**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)
C07K 7/06 (2006.01)
C07K 14/605 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2008 E 08743213 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013 EP 2157967**

54 Título: **Formulación en suspensión de péptidos insulíntricos y usos de los mismos**

30 Prioridad:

23.04.2007 US 926005 P
28.03.2008 US 72202 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.04.2013

73 Titular/es:

INTARCIA THERAPEUTICS, INC (100.0%)
24650 INDUSTRIAL BOULEVARD
HAYWARD CA 94545, US

72 Inventor/es:

ALESSI, THOMAS, R.;
MERCER, RYAN, D.;
ROHLOFF, CATHERINE, M. y
YANG, BING

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 402 172 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulación en suspensión de péptidos insulíntricos y usos de los mismos

5 **Campo técnico**

10 [0001] La presente invención está relacionada con la química orgánica, la formulación química, y la química de péptidos aplicada a la investigación y desarrollo farmacéutico. Los aspectos de la presente invención proporcionan formulaciones en suspensión de péptidos insulíntricos para su utilización en mamíferos y para el tratamiento de enfermedades o dolencias.

Antecedentes de la invención

15 [0002] El péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) es una hormona importante y un fragmento de la molécula de proglucagón humano. El GLP-1 se metaboliza rápidamente mediante una peptidasa (dipeptidilpeptidasa IV o DPP-IV). Un fragmento del GLP-1, la amida del péptido similar al glucagón 1 (7-36) (péptido insulíntrico similar al glucagón, o GLIP) es un péptido gastrointestinal que potencia la liberación de insulina en concentraciones fisiológicas (Gutniak M., y col., N Engl J Med. 14 de mayo de 1992; 326(20):1316-22). El GLP-1 y la amida del GLP-1(7-36) son incretinas. Las incretinas son hormonas gastrointestinales que provocan un incremento en la cantidad de insulina liberada procedente de las células beta después de comer.

20 [0003] La ingesta de comida, así como la estimulación del sistema nervioso simpático, estimulan la secreción de GLP-1 al intestino delgado de los mamíferos. Además, el GLP-1 estimula la producción y secreción de insulina, la liberación de somatostatina, la utilización de glucosa incrementando la sensibilidad a la insulina, y en estudios animales, también estimula la función y la proliferación de las células beta.

25 [0004] La amida del GLP-1(7-36) y el GLP-1(7-37) normalizan la hiperglucemia en ayunas en pacientes diabéticos de tipo 2 (Nauck, MA, y col., Diabet. Med 15 (11): 937-45 (1998)).

30 [0005] La exendina-4 es un mimético de las incretinas (es decir, mimetiza los efectos fisiológicos de las incretinas) purificada a partir del veneno de *Heloderma suspectum* (Eng, J., y col., J. Biol. Chem. 267:7402-05 (1992)) y presenta una relación estructural con la hormona incretina amida de GLP-1(7-36). La exendina-4 y la amida de la exendina (9-39) truncada interaccionan específicamente con el receptor del GLP-1 en células derivadas de insulinoma y en las membranas pulmonares (Göke R, y col., J Biol Chem. 268:19650-55 (1993)). La exendina-4 tiene una homología de aproximadamente el 53% con el GLP-1 humano (Pohl, M., y col., J Biol Chem. 273:9778-84 (1998)). A diferencia del GLP-1, no obstante, la exendina-4 es resistente a la degradación por DPP-IV. Una sustitución de una glicina confiere resistencia a la degradación por DPP-IV (Young, AA, y col., Diabetes 48 (5): 1026-34 (1999)).

35 [0006] El documento WO 2006/083761 se refiere a disoluciones de disolvente/polímero como vehículos de suspensión, y un comunicado de prensa de Intarcia Therapeutics titulado "Intarcia Therapeutics anuncia los resultados finales de un estudio de fase 2 de Interferón Omega y ribavirina inyectable para el tratamiento de la hepatitis C genotipo 1" (NLV Partners Press Coverage Portfolio News, [en línea] 12 de abril de 2007), se refiere al uso del dispositivo implantable Duros para el tratamiento de la hepatitis C.

Resumen de la invención

40 [0007] La presente invención se refiere a formulaciones en suspensión que comprenden una formulación particulada y un vehículo de suspensión como se define en las reivindicaciones, así como a dispositivos que comprenden dichas formulaciones, a procedimientos de fabricación de dichos dispositivos, y a sus procedimientos de utilización.

45 [0008] En particular, la presente invención se refiere a una formulación en suspensión que comprende una formulación particulada que comprende un péptido insulíntrico y uno o más estabilizantes seleccionados del grupo constituido por carbohidratos, antioxidantes, aminoácidos, tampones, y compuestos inorgánicos como se define en la reivindicación 1. La formulación en suspensión comprende un vehículo de suspensión de una sola fase no acuosa que comprende uno o más polímeros y uno o más disolventes. El vehículo de suspensión presenta características de fluido viscoso y la formulación particulada está dispersa en el vehículo.

50 [0009] La formulación en suspensión comprende una formulación particulada que comprende un péptido insulíntrico, un disacárido (por ejemplo, sacarosa), metionina, y un tampón (por ejemplo, citrato), y un vehículo de suspensión de una sola fase no acuosa que comprende uno o más polímeros de pirrolidona (por ejemplo, polivinilpirrolidona) y uno o más disolventes (por ejemplo, lauril lactato, alcohol laurílico, bencil benzoato, o sus mezclas como se define en la reivindicación 1).

5 **[0010]** Ejemplos de péptidos insulíntrópicos incluyen pero no están limitados a, el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), la exenatida, y sus derivados o análogos. En una forma de realización de la invención, el péptido insulíntrópico es la amida del GLP-1 (7-36). En otra realización de la invención, el péptido insulíntrópico es exenatida.

[0011] Las formulaciones particuladas de la presente invención comprenden un tampón, por ejemplo, seleccionado del grupo constituido por citrato, histidina, succinato, y sus mezclas.

10 **[0012]** Las formulaciones particuladas de la presente invención además pueden comprender un compuesto inorgánico, por ejemplo, seleccionado del grupo constituido por NaCl, Na₂SO₄, NaHCO₃, KCl, KH₂PO₄, CaCl₂, y MgCl₂.

15 **[0013]** El uno o más estabilizantes en las formulaciones particuladas pueden comprender, por ejemplo, un carbohidrato seleccionado del grupo constituido por lactosa, sacarosa, trehalosa, manitol, celobiosa, y sus mezclas.

20 **[0014]** El uno o más estabilizantes en las formulaciones particuladas pueden comprender, por ejemplo, un antioxidante seleccionado del grupo constituido por metionina, ácido ascórbico, tiosulfato sódico, ácido etilendiamintetracético (EDTA), ácido cítrico, cisteínas, tioglicerol, ácido tioglicólico, tiosorbitol, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, y galato de propilo, y sus mezclas.

[0015] El uno o más estabilizantes en las formulaciones particuladas pueden comprender un aminoácido.

25 **[0016]** En una forma de realización, el disolvente del vehículo de suspensión de la presente invención se selecciona del grupo constituido por lauril lactato, alcohol laurílico, bencil benzoato, y sus mezclas. Un ejemplo de un polímero que se puede formular en el vehículo de suspensión es una pirrolidona (por ejemplo, polivinilpirrolidona). En una forma de realización preferida, el polímero es pirrolidona y el disolvente es bencil benzoato.

30 **[0017]** La formulación en suspensión normalmente tiene un contenido de humedad total inferior al 10% en peso aproximadamente y en una forma de realización preferida inferior al 5% en peso aproximadamente.

35 **[0018]** Se puede utilizar un dispositivo implantable de administración de fármacos para que contenga y suministre la formulación en suspensión de la presente invención. En una forma de realización el dispositivo es un dispositivo de administración osmótica.

40 **[0019]** Las formulaciones en suspensión de la presente invención se pueden utilizar para tratar cualquiera de una serie de estados o dolencias patológicas en un sujeto en necesidad de tratamiento, por ejemplo, la diabetes tipo II. En una forma de realización, un dispositivo implantable de administración de fármacos suministra una formulación en suspensión de la presente invención a una velocidad sustancialmente uniforme durante un periodo de aproximadamente un mes a aproximadamente un año. El dispositivo se puede implantar, por ejemplo, subcutáneamente en una localización conveniente.

45 **[0020]** La presente invención también incluye procedimientos de fabricación de las formulaciones en suspensión, las formulaciones particuladas, los vehículos en suspensión, y los dispositivos de la presente invención como se describe en el presente documento.

[0021] Éstas y otras formas de realización de la presente invención se les ocurrirán fácilmente a aquellos con conocimientos ordinarios en la materia en vista de la descripción del presente documento.

50 **Breve descripción de las figuras**

55 **[0022]** Las Figuras 1A y 1B presentan las secuencias de dos ejemplos de péptidos insulíntrópicos: la Figura 1A, la amida del péptido similar al glucagón 1 (7-36) (amida del GLP-1(7-36)) (SEQ ID NO: 1), y la Figura 1B, el péptido sintético de la exenatida (SEQ ID NO: 2).

60 **[0023]** La Figura 2 presenta los datos para los pesos corporales medios del grupo de animales de ensayo tratados mediante la administración continua de exenatida procedente de un dispositivo DUROS[®] (ALZA Corporation, Mountain View CA, licenciado a Intarcia Therapeutics, Inc., Hayward CA). En la Figura, el eje vertical es el peso corporal medio en gramos (Peso corporal (g)) y el eje horizontal es el día (Día). Los animales obesos del Grupo 1 (diamantes cerrados) eran el grupo control a los que se les administró 0 µg de exenatida al día procedente del dispositivo DUROS[®]. Los animales del Grupo 2 (cuadrados cerrados) eran animales obesos a los que se les administró 20 µg de exenatida al día procedente del dispositivo DUROS[®]. Los animales del Grupo 3 (triángulos cerrados) eran animales delgados a los que se les administró 20 µg de exenatida al día.

[0024] La Figura 3 presenta los datos para las concentraciones de glucosa en sangre media del grupo de animales de ensayo tratados mediante la administración continua de exenatida procedente de un dispositivo DUROS[®]. En la Figura, el eje vertical es la glucosa en sangre media en mg/dl (Glucosa en sangre (mg/dl)) y el eje horizontal es el día (Día), en el que cada día tiene tres valores de glucosa en sangre asociados (A, B, C). El Día -1A es un valor de glucosa en sangre en ayunas y el día 8A es un valor de glucosa en sangre en ayunas. Los animales obesos del Grupo 1 (diamantes cerrados) eran el grupo control a los que se les administró 0 µg de exenatida al día. Los animales del Grupo 2 (cuadrados cerrados) eran animales obesos a los que se les administró 20 µg de exenatida al día procedente del dispositivo DUROS[®]. Los animales del Grupo 3 (triángulos cerrados) eran animales delgados a los que se les administró 20 µg de exenatida al día procedente del dispositivo DUROS[®].

[0025] La Figura 4 presenta los datos para los valores medios de HbA1c del grupo de animales de ensayo tratados mediante la administración continua de exenatida procedente de un dispositivo DUROS[®]. En la Figura, el eje vertical es el porcentaje medio de HbA1c (HbA1c (%)) y el eje horizontal es el día (Día). Los animales obesos del Grupo 1 (diamantes cerrados) eran el grupo control a los que se les administró 0 µg de exenatida al día. Los animales del Grupo 2 (cuadrados cerrados) eran animales obesos a los que se les administró 20 µg de exenatida al día. Los animales del Grupo 3 (triángulos cerrados) eran animales delgados a los que se les administró 20 µg de exenatida al día procedente del dispositivo DUROS[®].

Descripción detallada de la invención

1.0.0 Definiciones

[0026] Se debe entender que la terminología utilizada en el presente documento tiene como único fin describir formas de realización particulares, y no se debe interpretar como una limitación. Tal y como se utiliza en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones anexas, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen los referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un disolvente" incluye una combinación de dos o más de dichos disolventes, la referencia a "un péptido" incluye uno o más péptidos, mezclas de péptidos, y similares.

[0027] A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria descriptiva tienen los mismos significados entendidos habitualmente por alguien con conocimientos ordinarios en la materia a la que pertenece la invención. A pesar de que en la práctica de la presente invención se pueden utilizar otros procedimientos y materiales similares, o equivalentes, a los descritos en la presente memoria descriptiva, en este documento se describen los materiales y procedimientos preferidos.

[0028] Al describir y reivindicar la presente invención, se utilizará la terminología siguiente de acuerdo con las definiciones expuestas a continuación.

[0029] Los términos "péptido", "polipéptido", y "proteína" se utilizan indistintamente en el presente documento y normalmente se refieren a una molécula que comprende una cadena de dos o más aminoácidos (por ejemplo, lo más habitualmente L-aminoácidos, pero que también incluye, por ejemplo, D-aminoácidos, aminoácidos modificados, análogos de aminoácidos, y/o miméticos de aminoácidos). Los péptidos también pueden comprender grupos adicionales que modifiquen la cadena de aminoácidos, por ejemplo, grupos funcionales añadidos mediante modificación post-traducciona. Ejemplos de modificaciones post-traduccionales incluyen, pero no están limitados a, acetilación, alquilación (incluyendo metilación), biotinilación, glutamilación, glicilación, glicosilación, isoprenilación, lipoilación, fosfopantotenilación, fosforilación, selenación, y amidación C-terminal. El término péptido también incluye péptidos que comprenden modificaciones de la fracción amino-terminal y/o la fracción carboxi-terminal. Las modificaciones del grupo amino-terminal incluyen, pero no están limitadas a, modificaciones des-amino, N-alquilo inferior, N-di-alquilo inferior, y N-acilo. Las modificaciones del grupo carboxi-terminal incluyen, pero no están limitadas a, modificaciones amida, alquilamida inferior, dialquilamida, y alquiléster inferior (por ejemplo, en donde el alquilo inferior es alquilo C₁-C₄).

[0030] El aminoácido terminal en un extremo de la cadena peptídica normalmente tiene un grupo amino libre (es decir, el amino término). El aminoácido terminal en el otro extremo de la cadena normalmente tiene un grupo carboxilo libre (es decir, el carboxi término). Normalmente, los aminoácidos que forman un péptido se numeran en orden, comenzando en el amino término e incrementándose en la dirección del carboxi término del péptido.

[0031] La frase "resto aminoácido" como se utiliza en el presente documento se refiere a un aminoácido que se incorpora a un péptido mediante un enlace amida o un mimético del enlace amida.

[0032] El término "insulinotrópico" como se utiliza en el presente documento se refiere a la capacidad de un compuesto, por ejemplo, de un péptido, para estimular o afectar a la producción y/o actividad de la insulina (por ejemplo, una hormona insulinotrópica). Dichos compuestos normalmente estimulan la secreción o biosíntesis de insulina en un sujeto.

[0033] La frase "péptido insulino-trópico" como se utiliza en el presente documento incluye, pero no está limitado a, el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), así como sus derivados y análogos, y la exenatida, así como sus derivados y análogos.

[0034] El término "vehículo" como se utiliza en el presente documento se refiere a un medio usado para transportar un compuesto. Los vehículos de la presente invención normalmente comprenden componentes tales como polímeros y disolventes. Los vehículos de suspensión de la presente invención normalmente comprenden disolventes y polímeros que se utilizan para preparar formulaciones en suspensión de partículas polipeptídicas.

[0035] La frase "separación de fases" como se utiliza en el presente documento se refiere a la formación de múltiples fases (por ejemplo, fases líquidas o un gel) en el vehículo de suspensión, tal como cuando el vehículo de suspensión entra en contacto con un entorno acuoso. En algunas formas de realización de la presente invención, el vehículo de suspensión se formula para que dé lugar a la separación de fases tras el contacto con un entorno acuoso que tenga un contenido en agua aproximadamente inferior al 10%.

[0036] La frase "una sola fase" como se utiliza en el presente documento se refiere a un sistema homogéneo sólido, semisólido, o líquido que es todo él física y químicamente uniforme.

[0037] El término "disperso" como se utiliza en el presente documento se refiere a la disolución, dispersión, suspensión, o distribución de otra forma de un compuesto, por ejemplo, un péptido, en un vehículo de suspensión.

[0038] La frase "químicamente estable" como se utiliza en el presente documento se refiere a la formación en una formulación de un porcentaje aceptable de productos de degradación producidos a lo largo de un periodo definido de tiempo mediante vías químicas, tales como desaminación (normalmente por hidrólisis), agregación, u oxidación.

[0039] La frase "físicamente estable" como se utiliza en el presente documento se refiere a la formación en una formulación de un porcentaje aceptable de agregados (por ejemplo, dímeros u otros productos de mayor peso molecular). Además, una formulación físicamente estable no cambia su estado físico como, por ejemplo, de líquido a sólido, o de forma amorfa a forma cristalina.

[0040] El término "viscosidad" como se utiliza en el presente documento normalmente se refiere a un valor determinado a partir de la relación de la tensión de cizalladura y la velocidad de cizalladura (véase, por ejemplo, Considine, D.M. & Considine, G.D., Encyclopedia of Chemistry, 4th Edition, Van Nostrand, Reinhold, NY, 1984) esencialmente de la manera siguiente:

[0041]

$$F/A = \mu * V/L$$

(Ecuación 1)

en la que F/A = tensión de cizalladura (fuerza por unidad de área),
 μ = una constante de proporcionalidad (viscosidad), y
 V/L = la velocidad por el grosor de la capa (velocidad de cizalladura).

[0042] A partir de esta relación, el cociente de la tensión de cizalladura con la velocidad de cizalladura define la viscosidad. Las mediciones de la tensión de cizalladura y la velocidad de cizalladura normalmente se determinan utilizando reometría con placas paralelas en condiciones seleccionadas (por ejemplo, a una temperatura de 37°C aproximadamente). Otros procedimientos para la determinación de la viscosidad incluyen, mediciones de la viscosidad cinemática utilizando un viscosímetro, por ejemplo, un viscosímetro Cannon-Fenske, un viscosímetro Ubbelohde para la solución opaca de Cannon-Fenske, o un viscosímetro Ostwald. Generalmente, los vehículos de suspensión de la presente invención tienen una viscosidad suficiente para impedir que una formulación particulada suspendida en ellos sedimente durante el almacenamiento y utilización en un procedimiento de administración, por ejemplo, en un dispositivo implantable de administración de fármacos.

[0043] El término "no acuoso" como se utiliza en el presente documento se refiere a un contenido de humedad total, por ejemplo, de una formulación en suspensión, normalmente inferior o igual al 10% en peso aproximadamente, preferentemente inferior o igual al 5% en peso aproximadamente, y más preferentemente inferior al 4% en peso aproximadamente.

[0044] El término "sujeto" como se utiliza en el presente documento se refiere a cualquier miembro del subfilo *Chordata*, incluyendo sin limitación, seres humanos y otros primates, incluyendo primates no humanos tales como macaco rhesus, chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como ganado bovino, ovejas, cerdos, cabras y caballos; mamíferos domésticos como perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores como ratones, ratas y cobayas; aves, incluyendo aves domésticas, silvestres y de caza como pollos, pavos

y otras aves gallináceas, patos, gansos, y similares. El término no denota una edad particular. Así, está previsto que cubra tanto individuos adultos como recién nacidos.

[0045] Los términos "fármaco", "agente terapéutico", y "agente beneficioso" se utilizan indistintamente para referirse a cualquier sustancia terapéuticamente activa que se administre a un sujeto para producir un efecto beneficioso deseado. En una forma de realización de la presente invención, el fármaco es un péptido insulínico, por ejemplo, GLP-1, exenatida, y sus derivados y análogos. Los dispositivos y procedimientos de la presente invención son muy adecuados para la administración de polipéptidos así como de moléculas pequeñas y sus combinaciones.

[0046] El término "dispositivo de administración osmótica" como se utiliza en el presente documento normalmente se refiere a un dispositivo utilizado para la administración de uno o más agentes beneficiosos (por ejemplo, un péptido insulínico) a un sujeto, en el que el dispositivo comprende, por ejemplo, un depósito (fabricado, por ejemplo, en una aleación de titanio) que tiene un lumen que contiene una formulación en suspensión (por ejemplo, que comprende un péptido insulínico) y una formulación con el agente osmótico. Un pistón ensamblado situado en el lumen aísla la formulación en suspensión de la formulación con el agente osmótico. Una membrana semipermeable está situada en el primer extremo distal del depósito adyacente a la formulación con el agente osmótico, así como un modulador del flujo (que define un orificio de administración a través del cual la formulación en suspensión sale del dispositivo) que está situado en un segundo extremo distal del depósito adyacente a la formulación en suspensión. Normalmente, el dispositivo de administración osmótica se implanta en el interior del sujeto, por ejemplo, subcutáneamente (por ejemplo, en la cara interna, externa, o posterior de la parte superior del brazo; o en la zona abdominal).

2.0.0 Descripción general de la invención

[0047] Antes de describir con detalle la presente invención, se debe entender que esta invención no está limitada a tipos de administración de fármacos particulares, tipos de dispositivos de administración de fármacos particulares, fuentes de péptidos particulares, disolventes particulares, polímeros particulares, y similares, puesto que el uso de esos elementos particulares se puede seleccionar en vista de las enseñanzas de la presente memoria descriptiva. También se debe entender que la terminología utilizada en el presente documento tiene como único fin describir formas de realización particulares de la invención, y no se debe interpretar como una limitación.

[0048] La presente invención se refiere a una formulación en suspensión, que comprende una formulación particulada y un vehículo de suspensión. La formulación particulada incluye, pero no está limitada a, un péptido insulínico y uno o más agentes estabilizantes. El uno o más agentes estabilizantes normalmente se seleccionan del grupo constituido por carbohidratos, antioxidantes, aminoácidos, y agentes tamponantes. El vehículo de suspensión normalmente es un vehículo de suspensión de una sola fase no acuosa que comprende uno o más polímeros y uno o más disolventes. El vehículo de suspensión presenta características de fluido viscoso. La formulación particulada está uniformemente dispersa en el vehículo.

[0049] En una forma de realización de la presente invención el péptido insulínico es un péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), un derivado del GLP-1 (por ejemplo, la amida del GLP-1(7-36)), o un análogo del GLP-1.

[0050] En otra forma de realización de la presente invención el péptido insulínico es exenatida, un derivado de exenatida, o un análogo de exenatida.

[0051] La formulación particulada de la presente invención normalmente incluye uno o más de los siguientes agentes estabilizantes: uno o más carbohidratos (por ejemplo, un disacárido, tal como lactosa, sacarosa, trehalosa, celobiosa, y sus mezclas); uno o más antioxidantes (por ejemplo, metionina, ácido ascórbico, tiosulfato sódico, ácido etilendiamintetracético (EDTA), ácido cítrico, hidroxitolueno butilado, y sus mezclas); y uno o más agentes tamponantes (por ejemplo, citrato, histidina, succinato, y sus mezclas). En una forma de realización preferida, la formulación particulada comprende un péptido insulínico, sacarosa, metionina, y tampón citrato. La relación de péptido insulínico a sacarosa + metionina normalmente es de 1/20 aproximadamente, 1/10 aproximadamente, 1/5 aproximadamente, 1/2 aproximadamente, 5/1 aproximadamente, 10/1 aproximadamente, o 20/1 aproximadamente, preferentemente entre 1/5 y 5/1 aproximadamente, más preferentemente entre 1/3 y 3/1. La formulación particulada preferentemente es una formulación particulada preparada mediante secado por pulverización y tiene un bajo contenido de humedad, preferentemente inferior o igual al 10% en peso aproximadamente, más preferentemente inferior o igual al 5% en peso aproximadamente. En otra forma de realización la formulación particulada puede estar liofilizada.

[0052] El vehículo de suspensión de la presente invención comprende uno o más disolventes y uno o más polímeros. Preferentemente el disolvente se selecciona del grupo constituido por lauril lactato, alcohol laurílico, bencil benzoato, y sus mezclas. Más preferentemente el disolvente es lauril lactato o bencil benzoato. Preferentemente el polímero es una pirrolidona. En algunas formas de realización el polímero es polivinilpirrolidona.

(por ejemplo, polivinilpirrolidona K-17, que normalmente tiene un peso molecular medio aproximado en el intervalo de 7900-10.800). En una forma de realización de la presente invención el disolvente consiste esencialmente en bencil benzoato y polivinilpirrolidona.

5 **[0053]** La formulación en suspensión normalmente tiene un contenido de humedad total bajo, por ejemplo, inferior o igual al 10% en peso aproximadamente y en una forma de realización preferida inferior o igual al 5% en peso aproximadamente.

10 **[0054]** En otro aspecto, la presente invención se refiere a un dispositivo implantable de administración de un fármaco, que comprende una formulación en suspensión de la presente invención. En una forma de realización preferida, el dispositivo de administración del fármaco es un dispositivo de administración osmótica.

15 **[0055]** La presente invención además incluye procedimientos para la preparación de formulaciones en suspensión de la presente invención, así como de dispositivos de administración osmótica cargados con una formulación en suspensión de la presente invención. En una forma de realización, la presente invención incluye un procedimiento de preparación de un dispositivo de administración osmótica que comprende la carga de una formulación en suspensión en un depósito del dispositivo de administración osmótica.

20 **[0056]** En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de la diabetes (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 2 o diabetes gestacional) en un sujeto que necesite dicho tratamiento, que comprende la administración de una formulación en suspensión de la presente invención desde un dispositivo de administración osmótica a una velocidad sustancialmente uniforme. Normalmente la formulación en suspensión se administra durante un periodo de un mes aproximadamente a un año aproximadamente, preferentemente de tres meses aproximadamente a un año aproximadamente. El procedimiento además puede incluir la inserción subcutánea en el
25 sujeto de un dispositivo de administración osmótica, cargado con una formulación en suspensión de la presente invención.

30 **[0057]** En otros aspectos, la presente invención se refiere a procedimientos para la estimulación de la secreción de insulina, la supresión de la secreción de glucagón, el retraso del vaciado gástrico, el tratamiento de trastornos relacionados con la diabetes, el tratamiento de hiperglucemia, el tratamiento de la obesidad, el control del apetito, la reducción del peso, y la regulación de la motilidad gastrointestinal.

2.1.0 Formulaciones y composiciones

35 2.1.1 Formulaciones particuladas

[0058] La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una formulación en suspensión de un péptido insulínico, por ejemplo, GLP-1 o exenatida. La formulación en suspensión comprende un vehículo no acuoso en una sola fase que incluye al menos un polímero y al menos un disolvente. El vehículo preferentemente presenta características de fluido viscoso. El componente peptídico comprende el péptido insulínico en una formulación particulada que se dispersa en el vehículo. Normalmente, la formulación particulada incluye un componente estabilizante que comprende uno o más componentes estabilizantes seleccionados del grupo constituido por carbohidratos, antioxidantes, aminoácidos, tampones, y compuestos inorgánicos.

45 **[0059]** Los péptidos insulínicos útiles en la práctica de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, GLP-1 y exenatida.

50 **[0060]** Bell, G.I., y col., (Nature 302:716-718 (1983)) descubrió que el proglucagón (Lund, y col., Proc Natl. Acad. Sci. EE.UU. 79:345-349 (1982); Patzelt, y col., Nature, 282:260-266 (1979)) contenía tres regiones discretas y altamente homólogas que se denominaron glucagón, péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), y péptido similar al glucagón 2 (GLP-2). López, y col. (Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 80:5485-5489 (1983)) demostraron que la secuencia peptídica de GLP-1 era una secuencia de 37 aminoácidos y que la secuencia peptídica de GLP-2 era una secuencia de 34 aminoácidos.

55 **[0061]** Estudios sobre la estructura del proglucagón de rata revelaron un patrón similar de escisión proteolítica que resulta en la formación de glucagón, GLP-1 y GLP-2 (Heinrich, G., y col., Endocrinol., 115:2176-2181 (1984)). Se encontró que las secuencias humana, de rata, bovina, y de hámster de GLP-1 eran idénticas (Ghigliione, M., y col., Diabetologia, 27:599-600 (1984)).

60 **[0062]** La escisión de proglucagón produce en primer lugar GLP-1 (1-37), un péptido de 37 aminoácidos que tiene poca actividad insulínica. Una escisión posterior del enlace peptídico entre los restos aminoácidos 6 y 7 produce un GLP-1 biológicamente activo denominado GLP-1(7-37) (por convención, al extremo amino terminal de GLP-1(7-37) se le asignó el número 7 y al extremo carboxi-terminal el número 37). Aproximadamente el 80% de

GLP-1(7-37) que se produce en mamíferos está amidado en el C-término después de la eliminación del resto terminal de glicina en células L, dando como resultado la amida del GLP-1(7-36). Los efectos biológicos y la renovación metabólica del GLP-1(7-37) ácido libre, y la amida, amida de GLP-1(7-36), son esencialmente idénticos. La secuencia de la amida del GLP-1(7-36) se presenta en la Figura 1A.

5
[0063] Se ha demostrado que el GLP-1 (incluyendo tres formas del péptido, GLP-1 (1-37), GLP-1(7-37) y amida de GLP-1(7-36), así como los análogos de GLP-1) estimula la secreción de insulina (es decir, es insulínico) que induce la captación de glucosa por parte de las células y produce un descenso en los niveles séricos de glucosa (véase, por ejemplo, Mojsov, S., Int. J. Peptide Protein Research, 40:333-343 (1992)). Otro análogo del GLP-1 es la liraglutida, que es un agonista de acción prolongada del receptor de GLP-1 resistente a DPP-4. La liraglutida tiene una identidad del 97% con el GLP-1(7-37). La liraglutida también se denomina NN-2211 y [Arg34, Lys26]-(N-epsilon-(gamma-Glu(N-alfa-hexadecanoil))-GLP-1(7-37) (véase, por ejemplo, patente de EE.UU. N° 6.969.702).

10
[0064] Se conocen numerosos análogos y derivados del GLP-1 que demuestran acción insulínica en la técnica (véanse, por ejemplo, patentes de EE.UU. N° 5.118.666; 5.120.712; 5.512.549; 5.545.618; 5.574.008; 5.574.008; 5.614.492; 5.958.909; 6.191.102; 6.268.343; 6.329.336; 6.451.974; 6.458.924; 6.514.500; 6.593.295; 6.703.359; 6.706.689; 6.720.407; 6.821.949; 6.849.708; 6.849.714; 6.887.470; 6.887.849; 6.903.186; 7.022.674; 7.041.646; 7.084.243; 7.101.843; 7.138.486; 7.141.547; 7.144.863; y 7.199.217). Por consiguiente, para facilitar la descripción del presente documento, la familia de análogos y derivados del GLP-1 que tienen actividad insulínica se denominan colectivamente GLP-1.

15
[0065] El péptido inhibidor gástrico (GIP) también es un péptido insulínico (Efendic, S., y col., Horm Metab Res. 36:742-6 (2004)). El GIP es una hormona secretada por la mucosa del duodeno y el yeyuno en respuesta a la grasa y carbohidratos absorbidos que estimulan al páncreas a secretar insulina. El GIP también es conocido como polipéptido insulínico dependiente de glucosa. El GIP es un péptido regulador gastrointestinal de 42 aminoácidos que estimula la secreción de insulina desde las células beta pancreáticas en presencia de glucosa (Tseng, C., y col., PNAS 90:1992-1996 (1993)).

20
[0066] Las exendinas son péptidos que se aislaron a partir del veneno del monstruo de Gila. La exendina-4 está presente en el veneno de *Heloderma suspectum* (Eng, J., y col., J. Biol. Chem., 265:20259-62 (1990); Eng, J., y col., J. Biol. Chem., 267:7402-05 (1992); patente de EE.UU. N° 5.424.286). Las exendinas tienen cierta similitud de secuencia con varios miembros de la familia de péptidos similares al glucagón, con la homología más alta del 53%, para la amida del GLP-1(7-36) (Goke, y col., J. Biol. Chem., 268:19650-55 (1993)).

25
[0067] La exendina-4 actúa en los receptores de GLP-1 sobre las células beta-TC1 secretoras de insulina, las células acinares dispersas del páncreas de cerdo de Guinea, y las células parietales del estómago. El péptido exendina-4 también estimula la liberación de somatostatina e inhibe la liberación de gastrina en estómagos aislados (Goke, y col., J. Biol. Chem. 268:19650-55 (1993); Schepp, y col., Eur. J. Pharmacol., 69:183-91 (1994); Eissele, y col., Life Sci., 55:629-34 (1994)). En base a sus actividades insulínicas, se ha propuesto el uso de exendina-3 y exendina-4 para el tratamiento de la diabetes mellitus y la prevención de la hiperglucemia (patente de EE.UU. N° 5.424.286).

30
[0068] En la materia se conocen numerosos análogos y derivados de la exendina-4 (incluyendo, por ejemplo, agonistas de la exendina-4) que demuestran acción insulínica (véanse, por ejemplo, patentes de EE.UU. N° 5.424.286; 5.424.286; 6.268.343; 6.329.336; 6.506.724; 6.514.500; 6.528.486; 6.593.295; 6.703.359; 6.706.689; 6.767.887; 6.821.949; 6.849.714; 6.858.576; 6.872.700; 6.887.470; 6.887.849; 6.924.264; 6.956.026; 6.989.366; 7.022.674; 7.041.646; 7.115.569; 7.138.375; 7.141.547; 7.153.825; y 7.157.555). La exenatida es un péptido sintético que tiene la misma secuencia de 39 aminoácidos que la exendina-4. La exenatida es un péptido mimético de la incretina que presenta actividades gluco-reguladoras similares a la hormona incretina de mamíferos, el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1). Las hormonas incretinas son hormonas que provocan un incremento en la cantidad de insulina liberada cuando los niveles de glucosa son normales o particularmente cuando son elevados. Las hormonas incretinas afectan a otras actividades definidas por la secreción de insulina, por ejemplo, pueden reducir la producción de glucagón y retrasar el vaciado gástrico. Además, las hormonas incretinas pueden mejorar la sensibilidad a la insulina y posiblemente incrementar la neogénesis de células de los islotes.

35
[0069] Para facilitar la descripción del presente documento, la familia de péptidos exendina-4, incluyendo las versiones sintéticas (por ejemplo, exenatida), los derivados y los análogos que tienen actividad insulínica, se denominan colectivamente exenatida.

40
[0070] En un aspecto, la presente invención proporciona formulaciones particuladas de péptidos insulínicos que se pueden utilizar para preparar formulaciones en suspensión. Los péptidos insulínicos de la presente invención no estarán limitados por el procedimiento de síntesis o preparación e incluirán aquellos obtenidos de fuentes naturales, o sintetizados o preparados mediante procedimientos recombinantes (ya sea producidos a partir de ADNc o ADN genómico), sintéticos, transgénicos, y de activación génica. En formas de realización preferidas de

la presente invención el péptido insulínico es un péptido GLP-1 o un péptido exendina (como se ha descrito anteriormente en el presente documento), por ejemplo, la amida del GLP-1(7-36) o exenatida. La presente invención también incluye combinaciones de dos o más péptidos insulínicos, por ejemplo, amida de GLP-1(7-36) y GIP.

5 **[0071]** Las formulaciones particuladas de la invención preferentemente son química y físicamente estables durante al menos 1 mes, preferentemente al menos 3 meses, más preferentemente al menos 6 meses, más preferentemente al menos 12 meses a la temperatura de administración. La temperatura de administración normalmente es la temperatura normal del cuerpo humano, por ejemplo, 37°C aproximadamente, o ligeramente superior, por ejemplo, 40°C aproximadamente. Además, las formulaciones particuladas de la presente invención preferentemente son
10 química y físicamente estables durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, más preferentemente al menos 12 meses a la temperatura de almacenamiento. Ejemplos de temperaturas de almacenamiento incluyen la temperatura de refrigeración, por ejemplo, 5°C aproximadamente o temperatura ambiente, por ejemplo, 25°C aproximadamente.

15 **[0072]** Una formulación particulada se puede considerar químicamente estable si se forman menos del 25% aproximadamente, preferentemente menos del 20% aproximadamente, más preferentemente menos del 15% aproximadamente, más preferentemente menos del 10% aproximadamente, y más preferentemente menos del 5% aproximadamente de productos de degradación de las partículas peptídicas después de 3 meses, preferentemente después de 6 meses, más preferentemente después de 12 meses a la temperatura de administración y después de
20 6 meses aproximadamente, después de 12 meses aproximadamente, y preferentemente después de 24 meses a la temperatura de almacenamiento.

[0073] Una formulación particulada se puede considerar físicamente estable si se forman menos del 10% aproximadamente, preferentemente menos del 5% aproximadamente, más preferentemente menos del 3% aproximadamente, más preferentemente menos del 1% aproximadamente, de agregados de las partículas peptídicas después de 3 meses, preferentemente después de 6 meses a la temperatura de administración y después de 6 meses aproximadamente, preferentemente después de 12 meses aproximadamente a la temperatura de almacenamiento.

30 **[0074]** Para preservar la estabilidad de la proteína generalmente una disolución del péptido insulínico se mantiene en condiciones congeladas y liofilizadas o secadas por pulverización en estado sólido. La T_g (temperatura de transición vítrea) puede ser un factor a considerar a la hora de conseguir composiciones estables del péptido. Sin pretender estar limitado por ninguna teoría particular, en la industria farmacéutica se ha utilizado la teoría de formación de un sólido amorfo con una elevada T_g para estabilizar péptidos, polipéptidos, o proteínas. En general, si
35 el sólido amorfo tiene una T_g superior, tal como 100°C, los productos peptídicos no tendrán movilidad cuando se almacenen a temperatura ambiente o incluso a 40°C debido a que la temperatura de almacenamiento está por debajo de la T_g . Los cálculos utilizando la información molecular han demostrado que si una temperatura de transición vítrea está por encima de una temperatura de almacenamiento de 50°C, entonces no hay ninguna movilidad para las moléculas. La falta de movilidad de las moléculas está relacionada con la ausencia de problemas de inestabilidad. La T_g también depende del nivel de humedad en la formulación del producto. En general, cuanto
40 mayor humedad, menor será la T_g de la composición.

[0075] Por consiguiente, en algunos aspectos de la presente invención, se pueden incluir en la formulación de proteínas excipientes con T_g superiores para mejorar la estabilidad, por ejemplo, sacarosa ($T_g = 75^\circ\text{C}$) y trehalosa ($T_g = 110^\circ\text{C}$). Preferentemente, las formulaciones particuladas se pueden conformar en partículas utilizando procedimientos como el secado por pulverización, liofilización, desecación, congelación-secado, molienda, granulación, creación ultrasónica de gotas, cristalización, precipitación, u otras técnicas disponibles en la materia para formar partículas a partir de una mezcla de componentes. Las partículas son de manera preferente sustancialmente uniformes en su forma y tamaño.

50 **[0076]** Un proceso de secado por pulverización típico puede incluir, por ejemplo, la carga de una disolución de pulverización que contiene un péptido, por ejemplo, un péptido insulínico (por ejemplo, la amida del GLP-1(7-36) o exenatida), y la estabilización de los excipientes en una cámara de muestras. La cámara de muestras normalmente se mantiene a una temperatura deseada, por ejemplo, de temperatura de refrigeración a temperatura ambiente. La refrigeración generalmente promueve la estabilidad de la proteína. Se introduce una disolución, emulsión, o suspensión en la secadora por pulverización en donde el fluido se atomiza en gotículas. Las gotículas se pueden formar con el uso de un atomizador rotatorio, una boquilla a presión, una boquilla neumática, o una boquilla sónica. La nube de gotas se pone inmediatamente en contacto con un gas de secado en una cámara de secado. El gas de secado retira el disolvente de las gotas y transporta las partículas hacia una cámara de recolección. En el
55 secado por pulverización, los factores que pueden afectar al rendimiento incluyen, pero no están limitados a, cargas localizadas sobre las partículas (que pueden promover la adhesión de las partículas a la secadora por pulverización) y la aerodinámica de las partículas (que puede dificultar la recolección de las partículas). En general, el rendimiento del proceso de secado por pulverización depende en parte de la formulación particulada.
60

5 **[0077]** En una forma de realización de la presente invención, las partículas tienen un tamaño tal que se pueden suministrar a través de un dispositivo implantable de administración de fármacos. La forma y el tamaño uniformes de las partículas normalmente ayudan a proporcionar una velocidad de liberación consistente y uniforme desde dicho dispositivo de liberación; no obstante, también se puede utilizar una preparación particulada que no tenga un perfil de distribución de partículas de un tamaño normal. Por ejemplo, en un dispositivo implantable de administración osmótica típico que tiene un orificio de administración, el tamaño de las partículas es inferior al 30% aproximadamente, preferentemente inferior al 20% aproximadamente, más preferentemente inferior al 10% aproximadamente del diámetro del orificio de administración. En una forma de realización de la formulación particulada para su utilización con el sistema de administración osmótica, en el que el diámetro del orificio de administración del implante está en un intervalo de, por ejemplo, 0,1 aproximadamente a 0,5 mm aproximadamente, el tamaño de las partículas puede ser preferentemente inferior a 50 μm aproximadamente, más preferentemente inferior a 10 μm aproximadamente, más preferentemente en el intervalo de 3 aproximadamente a 7 μm aproximadamente. En una forma de realización, el orificio es de 0,25 mm aproximadamente (250 μm) y el tamaño de partícula es de 3-5 μm aproximadamente.

15 **[0078]** De acuerdo con la invención las partículas se incorporan en un vehículo de suspensión y en una forma de realización preferida no sedimentan en menos de 3 meses aproximadamente a la temperatura de administración. Hablando de forma general, las partículas más pequeñas tienden a presentar una velocidad de sedimentación inferior en vehículos de suspensión viscosos que las partículas más grandes. Por consiguiente, normalmente son deseables partículas de un tamaño micrométrico a nanométrico. En una forma de realización de la formulación particulada de la presente invención para su utilización en un dispositivo implantable de administración osmótica, en el que el diámetro del orificio de administración del implante está en el intervalo de, por ejemplo, 0,1 aproximadamente a 0,5 mm aproximadamente, el tamaño de las partículas puede ser preferentemente inferior a 50 μm aproximadamente, más preferentemente inferior a 10 μm aproximadamente, más preferentemente en el intervalo de 3 aproximadamente a 7 μm aproximadamente.

20 **[0079]** La formulación particulada de la presente invención comprende uno o más péptidos insulíntrópicos, como se ha descrito anteriormente, uno o más agentes estabilizantes, y un agente tamponante. Los agentes estabilizantes pueden ser, por ejemplo, carbohidratos, antioxidantes, aminoácidos, tampones, o un compuesto inorgánico. La cantidad de agentes estabilizantes y tamponantes en la formulación particulada se puede determinar experimentalmente basándose en las actividades de los agentes estabilizantes y tamponantes y las características deseadas de la formulación. Normalmente, la cantidad de carbohidrato en la formulación está determinada por los problemas de agregación. En general, el nivel de carbohidratos no debe ser demasiado elevado para así evitar promover el crecimiento de cristales en presencia de agua debido a un exceso de carbohidrato no unido al péptido insulíntrópico. Normalmente, la cantidad de antioxidantes en la formulación está determinada por los problemas de oxidación, mientras que la cantidad de aminoácidos en la formulación está determinada por los problemas de oxidación y/o la conformabilidad de partículas durante el secado por pulverización. Normalmente, la cantidad de tampón en la formulación está determinada por los problemas de preprocesamiento, problemas de estabilidad, y conformabilidad de las partículas durante el secado por pulverización. El tampón puede ser necesario para estabilizar el péptido insulíntrópico durante el procesamiento, por ejemplo, durante la preparación de la disolución o el secado por pulverización, cuando todos los excipientes se encuentran solubilizados.

30 **[0080]** Ejemplos de carbohidratos que se pueden incluir en la formulación particulada incluyen, pero no están limitados a, monosacáridos (por ejemplo, fructosa, maltosa, galactosa, glucosa, D-manosa, y sorbosa), disacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, trehalosa, y celobiosa), polisacáridos (por ejemplo, rafinosa, melecitosa, maltodextrinas, dextranos, y almidones), y alditoles (polioles acíclicos; por ejemplo, manitol, xilitol, maltitol, lactitol, xilitol, sorbitol, piranosil sorbitol, y mioinsitol). Los carbohidratos preferidos incluyen azúcares no reductores, tales como sacarosa, trehalosa, y rafinosa.

45 **[0081]** Ejemplos de antioxidantes que se pueden incluir en la formulación particulada incluyen, pero no están limitados a, metionina, ácido ascórbico, tiosulfato sódico, catalasa, platino, ácido etilendiamintetraacético (EDTA), ácido cítrico, cisteínas, tioglicerol, ácido tioglicólico, tiosorbitol, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, y galato de propilo.

50 **[0082]** Ejemplos de aminoácidos que se pueden incluir en la formulación particulada incluyen, pero no están limitados a, arginina, metionina, glicina, histidina, alanina, L-leucina, ácido glutámico, iso-leucina, L-treonina, 2-fenilamina, valina, norvalina, pralina, fenilalanina, triptófano, serina, asparaginas, cisteína, tirosina, lisina y norleucina. Los aminoácidos preferidos incluyen aquellos que se oxidan fácilmente, por ejemplo, cisteína, metionina, y triptófano.

55 **[0083]** Ejemplos de tampones que se pueden incluir en la formulación particulada incluyen, pero no están limitados a, citrato, histidina, succinato, fosfato, maleato, tris, acetato, carbohidratos, y Gly-Gly. Los tampones preferidos incluyen citrato, histidina, succinato, y tris.

[0084] Ejemplos de compuestos inorgánicos que se pueden incluir en la formulación particulada incluyen, pero no están limitados a, NaCl, Na₂SO₄, NaHCO₃, KCl, KH₂PO₄, CaCl₂, y MgCl₂.

5 **[0085]** Además, la formulación particulada puede incluir otros excipientes, tales como tensioactivos, agentes de relleno, y sales. Ejemplos de tensioactivos incluyen, pero no están limitados a, polisorbato 20, polisorbato 80, PLURONIC® (BASF Corporation, Mount Olive, NJ) F68, y dodecilsulfato sódico (SDS). Ejemplos de agentes de relleno incluyen, pero no están limitados a, manitol y glicina. Ejemplos de sales incluyen, pero no están limitados a, cloruro sódico, cloruro de calcio y cloruro de magnesio.

10 **[0086]** Todos los componentes incluidos en la formulación particulada normalmente son aceptables para su uso farmacéutico en mamíferos, en particular, en seres humanos.

15 **[0087]** La Tabla 1 siguiente presenta ejemplos de intervalos para la composición de la formulación particulada para partículas que comprenden exenatida.

[0088]

Tabla 1

	Intervalo (% en peso)	Intervalo preferido (% en peso)	Intervalo más preferido (% en peso)
Carga de partículas en la formulación en suspensión	0,1 a 99,9%	1 a 50%	5 a 40%
En partículas			
Péptido exenatida	1 a 99%	5 a 70%	10 a 60%
Carbohidrato	0 a 99%	2,5 a 40%	5 a 30%
Antioxidante y/o aminoácido	0 a 99%	2,5 a 30%	5 a 30%
Tampón	0 a 99%	10 a 80%	10 a 70%

20 **[0089]** En una forma de realización, la formulación particulada de exenatida comprende el péptido exenatida, sacarosa (carbohidrato), metionina (antioxidante), y citrato sódico/ácido cítrico (tampón citrato).

25 **[0090]** La Tabla 2 a continuación presenta ejemplos de intervalos para la composición de la formulación particulada para partículas que comprenden GLP-1.

[0091]

Tabla 2

30

	Intervalo (% en peso)	Intervalo preferido (% en peso)	Intervalo más preferido (% en peso)
Carga de partículas en la formulación en suspensión	0,1 a 99,9%	1 a 50%	10-50%
En partículas			
Péptido GLP-1	1 a 99%	5 a 95%	30-90%
Carbohidrato y/o antioxidante y/o aminoácido	0 a 99%	0,1 a 30%	2-20%
Tampón	0 a 99%	0,1 a 50%	2-30%

35 **[0092]** Dentro de estos intervalos en porcentaje en peso para los componentes de la formulación particulada, algunas relaciones de componentes preferidas son las siguientes: péptido insulínico (por ejemplo, exenatida o GLP-1) a antioxidante (por ejemplo, metionina) - 1/10, 1/5, 1/2,5, 1/1, 2,5/1, 5/1, 10/1, preferentemente entre 1/5 y 5/1 aproximadamente, más preferentemente entre 1/3 y 3/1 aproximadamente (estas mismas relaciones de componentes se aplican para las relaciones de péptido insulínico a aminoácido); péptido insulínico (por ejemplo, exenatida o GLP-1) a carbohidrato (por ejemplo, sacarosa) - 1/10, 1/5, 1/2,5, 1/1, 2,5/1, 5/1, 10/1, preferentemente entre 1/5 y 5/1 aproximadamente, más preferentemente entre 1/3 y 3/1 aproximadamente; y/o péptido insulínico (por ejemplo, exenatida o GLP-1) a antioxidante + carbohidrato (por ejemplo, metionina + sacarosa) - 1/20, 1/10, 1/5, 1/2, 5/1, 10/1, 20/1, preferentemente entre 1/5 y 5/1 aproximadamente, más preferentemente entre 1/3 y 3/1 aproximadamente (estas mismas relaciones de componentes se aplican para las relaciones de péptido insulínico a aminoácido + carbohidrato). La presente invención también incluye los

40

intervalos correspondientes de todas estas relaciones, por ejemplo, entre aproximadamente 1/20 y aproximadamente 20/1, de entre aproximadamente 1/10 y aproximadamente 10/1, de entre aproximadamente 1/5 y aproximadamente 5/1, etc., así como, por ejemplo, entre aproximadamente 1/5 y aproximadamente 3/1, y así sucesivamente.

5 **[0093]** En resumen, los péptidos insulíntrópicos se formulan en polvos secos en estado sólido, que preservan la máxima estabilidad química y biológica de las proteínas o péptidos. La formulación particulada ofrece estabilidad de almacenamiento a largo plazo a temperaturas elevadas, y por tanto, permite la administración a un sujeto de un péptido estable y biológicamente eficaz durante periodos de tiempo prolongados.

10 **[0094]** La distribución del tamaño de partículas del polvo de partículas secas también se puede controlar bien (0,1 μm -20 μm), por ejemplo, utilizando los procedimientos de secado por pulverización o liofilización para preparar las formulaciones particuladas. Los parámetros del proceso para la formación del polvo seco son los óptimos para producir partículas con la distribución del tamaño de partículas, densidad, y área superficial deseadas.

15 **[0095]** Los excipientes y el tampón seleccionados en la formulación particulada pueden proporcionar, por ejemplo, las siguientes funciones: modificación de la densidad del polvo seco; preservación de la estabilidad química del péptido; mantenimiento de la estabilidad física del péptido (por ejemplo, temperatura de transición vítrea elevada, y evitar la transición entre fases); producir dispersiones homogéneas en suspensión con el uso de agentes de relleno; modificación de la hidrofobicidad y/o hidrofiliidad para manipular la solubilidad del polvo seco en disolventes seleccionados; y, manipulación del pH durante el procesamiento y mantenimiento del pH en el producto (para su solubilidad y estabilidad).

20 **[0096]** Las formulaciones particuladas de la presente invención se ejemplifican a continuación en el presente documento con referencia a la exenatida y la amida del GLP-1(7-36) como ejemplos de péptidos insulíntrópicos (véase, Ejemplo 1 y Ejemplo 2). Estos ejemplos no se pretende que sean limitantes.

2.1.2 Vehículos y formulaciones en suspensión

30 **[0097]** En un aspecto de la presente invención, el vehículo de suspensión proporciona un entorno estable en el que se dispersa la formulación particulada del péptido insulíntrópico. Las formulaciones particuladas son química y físicamente estables (como se ha descrito anteriormente) en el vehículo de suspensión. El vehículo de suspensión normalmente comprende uno o más polímeros y uno o más disolventes que forman una disolución de viscosidad suficiente para suspender uniformemente las partículas que comprenden el péptido insulíntrópico.

35 **[0098]** La viscosidad del vehículo de suspensión normalmente es suficiente para impedir la sedimentación de la formulación particulada durante el almacenamiento y uso en un procedimiento de administración, por ejemplo, en un dispositivo implantable de administración del fármaco. El vehículo de suspensión es biodegradable en el que el vehículo de suspensión se desintegra o se degrada tras un periodo de tiempo en respuesta a un entorno biológico. La desintegración del vehículo de suspensión se puede producir por uno o más procesos degradativos físicos o químicos, tales como mediante acción enzimática, oxidación, reducción, hidrólisis (por ejemplo, proteólisis), desplazamiento (por ejemplo, intercambio iónico), o disolución mediante solubilización, emulsión o formación de micelas. Después de que el vehículo de suspensión se desintegre, los componentes del vehículo de suspensión son absorbidos o disipados de otra forma por el cuerpo y los tejidos circundantes del paciente.

45 **[0099]** El disolvente en el que se disuelve el polímero puede afectar a las características de la formulación en suspensión, tales como el comportamiento de la formulación particulada del péptido insulíntrópico durante el almacenamiento. El disolvente se puede seleccionar junto con el polímero de manera que el vehículo de suspensión resultante presente separación de fases tras el contacto con el entorno acuoso. En algunas formas de realización de la invención, el disolvente se puede seleccionar junto con el polímero de forma que el vehículo de suspensión presente separación de fases tras el contacto con el entorno acuoso que tiene menos del 10% aproximadamente de agua.

50 **[0100]** El disolvente puede ser un disolvente adecuado que no sea miscible con el agua. El disolvente también se puede seleccionar de manera que el polímero sea soluble en el disolvente a concentraciones elevadas, tal como a una concentración polimérica superior al 30% aproximadamente. No obstante, normalmente el péptido insulíntrópico es sustancialmente insoluble en el disolvente. Ejemplos de disolventes útiles en la práctica de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, alcohol laurílico, bencil benzoato, alcohol bencílico, lauril lactato, decanol (también denominado alcohol decílico), etilhexil lactato, alcoholes alifáticos de cadena larga (C_8 a C_{24}), ésteres, y sus mezclas. El disolvente utilizado en el vehículo de suspensión puede ser "seco", ya que tiene un bajo contenido de humedad. Los disolventes preferidos para su utilización en la formulación del vehículo de suspensión incluyen lauril lactato, alcohol laurílico, bencil benzoato, y sus combinaciones.

60 **[0101]** Ejemplos de polímeros para la formulación de los vehículos de suspensión de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, un poliéster (por ejemplo, ácido poliláctico o ácido poliláctico-poliglicólico),

pirrolidona (por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP) que tiene un peso molecular que varía entre 2000 aproximadamente y 1.000.000 aproximadamente), éster o éter de un alcohol insaturado (por ejemplo, vinil acetato), copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, o sus mezclas. En una forma de realización, el polímero es PVP con un peso molecular de 2000 a 1.000.000. En una forma de realización preferida, el polímero es polivinilpirrolidona K-17 (que normalmente tiene un peso molecular medio aproximado en el intervalo de 7900-10.800). La polivinilpirrolidona se puede caracterizar por su valor K (por ejemplo, K-17), que es un índice de viscosidad. El polímero utilizado en el vehículo de suspensión puede incluir uno o más polímeros diferentes o puede incluir diferentes calidades de un único polímero. El polímero utilizado en el vehículo de suspensión también puede estar seco o tener un bajo contenido de humedad.

[0102] Hablando de manera general, un vehículo de suspensión de acuerdo con la presente invención puede variar en su composición en función de las características de comportamiento deseadas. En una forma de realización, el vehículo de suspensión puede comprender entre el 40% aproximadamente y el 80% aproximadamente (p/p) de polímero(s) y entre el 20% aproximadamente y el 60% aproximadamente (p/p) de disolvente(s). Las formas de realización preferidas de un vehículo de suspensión incluyen vehículos formados de polímero(s) y disolvente(s) combinados en las siguientes proporciones: un 25% de disolvente aproximadamente y un 75% de polímero aproximadamente; un 50% de disolvente aproximadamente y un 50% de polímero aproximadamente; un 75% de disolvente aproximadamente y un 25% de polímero aproximadamente.

[0103] El vehículo de suspensión puede presentar un comportamiento newtoniano. El vehículo de suspensión normalmente se formula para proporcionar una viscosidad que mantiene una dispersión uniforme de la formulación particulada durante un periodo de tiempo predeterminado. Esto ayuda a facilitar la elaboración de una formulación en suspensión a medida para proporcionar una administración controlada del péptido insulínico a una velocidad deseada. La viscosidad del vehículo de suspensión puede variar dependiendo de la aplicación, el tamaño y el tipo de formulación particulada deseados, y la carga de la formulación particulada en el vehículo de suspensión. La viscosidad del vehículo de suspensión se puede variar alterando el tipo o la cantidad relativa del disolvente o polímero utilizado.

[0104] El vehículo de suspensión puede tener una viscosidad que varía entre 100 poise aproximadamente y 1.000.000 poise aproximadamente, preferentemente entre 1000 poise aproximadamente y 100.000 poise aproximadamente. La viscosidad se puede medir a 37°C, a una velocidad de cizalladura de 10^4 /s, utilizando un reómetro de placas paralelas. En algunas formas de realización, la viscosidad del vehículo de suspensión varía entre 5000 poise aproximadamente y 50.000 poise aproximadamente. En formas de realización preferidas, el intervalo de viscosidades está comprendido entre 12.000 poise aproximadamente y 18.000 poise aproximadamente a 33°C.

[0105] El vehículo de suspensión puede presentar separación de fases cuando se pone en contacto con el entorno acuoso; no obstante, normalmente el vehículo de suspensión no presenta sustancialmente separación de fases en función de la temperatura. Por ejemplo, a un intervalo de temperaturas comprendido entre 0°C aproximadamente y 70°C aproximadamente y tras ciclos de temperatura, tal como ciclos de 4°C a 37°C y de nuevo a 4°C, el vehículo de suspensión normalmente no presenta separación de fases.

[0106] El vehículo de suspensión se puede preparar combinando el polímero y el disolvente en condiciones secas, tal como en una caja seca. El polímero y el disolvente se pueden combinar a una temperatura elevada, tal como entre 40°C aproximadamente y 70°C aproximadamente, y se deja licuar y formar una única fase. Los principios se pueden mezclar al vacío para retirar las burbujas de aire producidas por los principios secos. Los principios se pueden combinar utilizando un mezclador convencional, tal como un mezclador de cuchillas de doble hélice o similar, ajustado a una velocidad de aproximadamente 40 rpm. No obstante, también se pueden utilizar velocidades superiores para mezclar los principios. Una vez que se ha conseguido una disolución líquida de los principios, el vehículo de suspensión se puede enfriar a temperatura ambiente. Se puede utilizar colorimetría de barrido diferencial (DSC) para verificar que el vehículo de suspensión está en una única fase. Además, los componentes del vehículo (por ejemplo, el disolvente y/o el polímero) se pueden tratar para reducir sustancialmente o retirar sustancialmente los peróxidos (véase, por ejemplo, tratamiento con metionina; véase, por ejemplo, publicación de solicitud de patente de EE.UU. N° 2007-0027105).

[0107] La formulación particulada, que comprende un péptido insulínico, se añade al vehículo de suspensión para formar una formulación en suspensión. La formulación en suspensión se puede preparar dispersando la formulación particulada en el vehículo de suspensión. El vehículo de suspensión se puede calentar y la formulación particulada se puede añadir al vehículo de suspensión en condiciones secas. Los principios se pueden mezclar sobre vacío a una temperatura elevada, tal como entre 40°C aproximadamente y 70°C aproximadamente. Los principios se pueden mezclar a una velocidad suficiente, tal como entre 40 rpm aproximadamente y 120 rpm aproximadamente, y durante una cantidad de tiempo suficiente, tal como 15 minutos aproximadamente, para conseguir una dispersión uniforme de la formulación particulada en el vehículo de suspensión. El mezclador puede ser un mezclador de cuchillas de doble hélice u otro mezclador adecuado. La mezcla resultante se puede sacar del mezclador, se puede sellar en un depósito seco para evitar que el agua contamine la formulación en suspensión, y

se puede dejar enfriar a temperatura ambiente antes de su uso posterior, por ejemplo, cargándola en un dispositivo implantable de administración de fármacos, un depósito monodosis, o un depósito multidosis.

5 **[0108]** La formulación en suspensión normalmente tiene un contenido de humedad total inferior al 10% en peso aproximadamente, preferentemente inferior al 5% en peso aproximadamente, y más preferentemente inferior al 4% en peso aproximadamente.

10 **[0109]** Las formulaciones en suspensión de la presente invención se ejemplifican a continuación en el presente documento con referencia a la exenatida y la amida del GLP-1(7-36) como péptidos insulíntrópicos de ejemplo (véase, Ejemplo 3 y Ejemplo 4). No se pretende que estos ejemplos sean limitantes.

15 **[0110]** En resumen, los componentes del vehículo de suspensión proporcionan biocompatibilidad. Los componentes del vehículo de suspensión ofrecen propiedades fisicoquímicas adecuadas para formar suspensiones estables de, por ejemplo, formulaciones particuladas de polvo seco. Estas propiedades incluyen, pero no están limitadas a, las siguientes: viscosidad de la suspensión; pureza del vehículo; humedad residual del vehículo; densidad del vehículo; compatibilidad con los polvos secos; compatibilidad con los dispositivos implantables; peso molecular del polímero; estabilidad del vehículo; e hidrofobicidad e hidrofiliidad del vehículo. Estas propiedades se pueden manipular y controlar, por ejemplo, variando la composición del vehículo y manipulando la relación de los componentes utilizados en el vehículo de suspensión.

20

3.0.0 Administración de formulaciones en suspensión

25 **[0111]** Las formulaciones en suspensión descritas en el presente documento se pueden utilizar en un dispositivo implantable de administración de fármacos para proporcionar una liberación sostenida de un compuesto a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, tal como a lo largo de semanas, meses, o hasta un año aproximadamente. Dicho dispositivo implantable de administración de fármacos normalmente es capaz de administrar el compuesto a una velocidad de flujo deseada a lo largo de un periodo de tiempo deseado. La formulación en suspensión se puede cargar en el dispositivo implantable de administración de fármacos mediante técnicas convencionales.

30 **[0112]** Las formulaciones en suspensión se puede administrar, por ejemplo, utilizando un dispositivo de administración de fármacos impulsado osmótica, mecánica, electromecánica, o químicamente. El péptido insulíntrópico se administra a una velocidad de flujo que es terapéuticamente eficaz para el sujeto en necesidad de tratamiento con el péptido insulíntrópico.

35 **[0113]** El péptido insulíntrópico se puede administrar a lo largo de un periodo que abarca entre más de una semana aproximadamente a un año o superior aproximadamente, preferentemente durante un mes aproximadamente a un año o superior aproximadamente, más preferentemente durante tres meses aproximadamente a un año o superior aproximadamente. El dispositivo implantable de administración de fármacos puede incluir un depósito que tiene al menos un orificio a través del cual se administra el péptido insulíntrópico. La formulación en suspensión se puede almacenar dentro del depósito. En una forma de realización, el dispositivo implantable de administración de fármacos es un dispositivo de administración osmótica, en el que la administración del fármaco está impulsada osmóticamente. Algunos dispositivos de administración osmótica y sus partes componentes ya han sido descritos, por ejemplo, el dispositivo de administración DUROS[®] o dispositivos similares (véanse, por ejemplo, patentes de EE.UU. N° 5.609.885; 5.728.396; 5.985.305; 5.997.527; 6.113.938; 6.132.420; 40 6.156.331; 6.217.906; 6.261.584; 6.270.787; 6.287.295; 6.375.978; 6.395.292; 6.508.808; 6.544.252; 6.635.268; 6.682.522; 6.923.800; 6.939.556; 6.976.981; 6.997.922; 7.014.636; 7.207.982; 7.112.335; 7.163.688; publicaciones de patente de EE.UU. N° 2005-0175701, 2007-0281024, y 2008-0091176).

50 **[0114]** El dispositivo de administración DUROS[®] normalmente consta de un depósito cilíndrico que contiene el motor osmótico, un pistón, y la formulación del fármaco. El depósito está cerrado en un extremo por una membrana permeable al agua que controla la velocidad y cerrado en el otro extremo por un moderador de la difusión a través del cual se libera la formulación del fármaco desde el depósito del fármaco. El pistón separa la formulación del fármaco del motor osmótico y utiliza un sello para impedir que el agua que se encuentra en el compartimento del motor osmótico entre en el depósito del fármaco. El moderador de la difusión está diseñado, junto con la formulación del fármaco, para impedir que los fluidos corporales entren en el depósito del fármaco a través del orificio.

55 **[0115]** El dispositivo DUROS[®] libera un agente terapéutico a una velocidad predeterminada en base al principio de ósmosis. El fluido extracelular entra en el dispositivo DUROS[®] a través de una membrana semi-permeable directamente en un motor salino que se expande para empujar el pistón a una velocidad de administración lenta y uniforme. El movimiento del pistón fuerza a que la formulación del fármaco se libere a través del orificio o el puerto de salida a una velocidad absoluta predeterminada. En una forma de realización de la presente invención, el depósito del dispositivo DUROS[®] está cargado con una formulación en suspensión de la presente invención, que comprende, por ejemplo, la amida del GLP-1(7-36) o exenatida, en la que el dispositivo es capaz de administrar las formulaciones en suspensión a un sujeto a lo largo de un periodo de tiempo prolongado (por ejemplo, 3 60

aproximadamente, 6 aproximadamente, o 12 meses aproximadamente) a una velocidad de administración predeterminada terapéuticamente eficaz.

5 **[0116]** Los dispositivos implantables, por ejemplo, el dispositivo DUROS[®], proporcionan las siguientes ventajas para la administración de una formulación con un agente beneficioso: una administración farmacocinética de orden cero real del agente beneficioso; un periodo de liberación a largo plazo (por ejemplo, de hasta 12 meses aproximadamente); y una administración y dosificación fiables de un agente beneficioso.

10 **[0117]** Se pueden utilizar otros dispositivos implantables de administración de fármacos en la práctica de la presente invención y éstos pueden incluir bombas implantables del tipo reguladoras que proporcionan un flujo constante, un flujo ajustable, o un flujo programable del compuesto, tal como las disponibles en Codman & Shurtleff, Inc. (Raynham, MA), Medtronic, Inc. (Minneapolis, MN), y Tricumed Medinzintechnik GmbH (Alemania).

15 **[0118]** Los dispositivos implantables, por ejemplo, el dispositivo DUROS[®], proporcionan las siguientes ventajas para la administración de las formulaciones en suspensión de la presente invención: una administración farmacocinética de orden cero real del péptido insulínico; un periodo de liberación a largo plazo (por ejemplo, de hasta 12 meses aproximadamente); y una administración y dosificación fiables del péptido insulínico.

20 **[0119]** La cantidad de agente beneficioso empleado en el dispositivo de administración de la invención es la cantidad necesaria para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente para conseguir el resultado terapéutico deseado. En la práctica, esto variará dependiendo de variables tales como, por ejemplo, el agente particular, el sitio de administración, la gravedad de la dolencia, y el efecto terapéutico deseado. Normalmente, para un dispositivo de administración osmótica, el volumen de una cámara de un agente beneficioso que comprende la formulación del agente beneficioso está comprendido entre 100 µl aproximadamente y 1000 µl aproximadamente, más preferentemente entre 120 µl aproximadamente y 500 µl aproximadamente, más preferentemente entre 150 µl aproximadamente y 200 µl aproximadamente.

30 **[0120]** Normalmente, el dispositivo de administración osmótica se implanta en el sujeto, por ejemplo, subcutáneamente. El dispositivo(s) se puede insertar en cualquiera de los dos o en ambos brazos (por ejemplo, en la cara interna, externa, o posterior de la parte superior del brazo) o en el abdomen. Las localizaciones preferidas en el abdomen se encuentran bajo la piel abdominal en la zona que se extiende por debajo de las costillas y por encima de la cintura. Para proporcionar una serie de localizaciones para la inserción de uno o más dispositivos de administración osmótica en el abdomen, la pared abdominal se puede dividir en 4 cuadrantes de la manera siguiente: el cuadrante superior derecho que se extiende 5-8 cm por debajo de las costillas de la parte derecha y aproximadamente 5-8 cm a la derecha de la línea central, el cuadrante inferior derecho que se extiende 5-8 cm por encima de la cintura y 5-8 cm a la derecha de la línea central, el cuadrante superior izquierdo que se extiende 5-8 cm por debajo de las costillas de la parte izquierda y aproximadamente 5-8 cm a la izquierda de la línea central, y el cuadrante inferior izquierdo que se extiende 5-8 cm por encima de la cintura y 5-8 cm a la izquierda de la línea central. Esto proporciona múltiples localizaciones disponibles para la implantación de uno o más dispositivos en una o más ocasiones.

45 **[0121]** Las formulaciones en suspensión también se pueden administrar desde un dispositivo de administración de fármacos que no sea implantable o se encuentre implantado, por ejemplo, una bomba externa tal como una bomba peristáltica utilizada para la administración subcutánea en un entorno hospitalario.

[0122] Las formulaciones en suspensión de la presente invención también se pueden utilizar en bombas de infusión, por ejemplo, las bombas osmóticas Alzet[®] (DURECT Corporation, Cupertino, CA) que son unas bombas de infusión en miniatura para la dosificación continua de animales de laboratorio (por ejemplo, ratones y ratas).

50 **[0123]** Las formulaciones en suspensión de la presente invención también se pueden utilizar en forma de inyecciones para proporcionar dosis en bolo altamente concentradas de péptidos insulínicos biológicamente activos.

55 **[0124]** En una forma de realización de la presente invención, sería particularmente beneficiosa la administración continua de, por ejemplo, derivados y análogos del GLP-1 que tienen semi-vidas cortas después de su inyección en seres humanos (por ejemplo, la amida del GLP-1(7-36) o exenatida) desde un dispositivo implantable. Además, el uso de un dispositivo implantable, tal como el dispositivo DUROS[®], para administrar péptidos insulínicos podría reducir los efectos secundarios relacionados con la inyección y, con una mayor conveniencia de la dosificación, podría dar lugar a un mayor cumplimiento del tratamiento. La duración de la administración del fármaco desde un implante puede ser de semanas o de hasta un año.

60 **[0125]** Algunas ventajas y beneficios de las formulaciones en suspensión de la presente invención administradas a través de un dispositivo de administración osmótica, tal como un dispositivo DUROS[®], incluyen, pero no están limitados a los siguientes. Un mayor cumplimiento del tratamiento puede producir una mejor eficacia y ese mayor

5 cumplimiento se puede conseguir utilizando un dispositivo implantado de administración osmótica. La eficacia del
tratamiento se puede mejorar debido a que un dispositivo osmótico implantable, tal como un dispositivo DUROS[®],
puede proporcionar una administración continua y consistente del fármaco (por ejemplo, GLP-1 o exenatida) las 24
horas del día para proporcionar un mejor control de los niveles de glucosa en sangre día y noche. Además, se cree
que las incretinas y los miméticos de incretina pueden proteger a las células beta del páncreas y retrasar la
progresión de la diabetes mellitus tipo 2. La administración continua y consistente del fármaco 24 horas al día de
incretinas o miméticos de incretina desde el dispositivo DUROS[®] puede proporcionar de esta forma una protección
incluso superior de las células beta y puede dar lugar a la reversión de la progresión de la enfermedad. La
administración continua de péptidos insulíntrópicos (por ejemplo, GLP-1 o exenatida) desde el dispositivo DUROS[®]
también permite a los sujetos tratados una flexibilidad absoluta en la planificación de las comidas y, de esta forma,
una mayor calidad de vida en comparación con, por ejemplo, el tratamiento con inyecciones en bolo que se deben
programar en relación con las principales comidas del día. Además, a diferencia de otras formulaciones de liberación
sostenida y de inyecciones de depósito, cuando se utiliza un dispositivo DUROS[®] la dosificación del fármaco se
puede interrumpir inmediatamente mediante la extracción del dispositivo, por ejemplo, si surge un problema de
seguridad para un sujeto particular.

20 **[0126]** Además de los derivados y análogos del GLP-1 que demuestran su actividad insulíntrópica, otros
derivados del GLP-1 (por ejemplo, la amida del GLP-1(9-36)) han demostrado reducir la glucosa en sangre mediante
un mecanismo que no implica la secreción de insulina (Deacon, CF, y col., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 282:
E873-E879 (2002)). Además, se ha demostrado que la amida del GLP-1 (9-36) reduce la glucemia postprandial
independientemente del vaciado gástrico y la secreción de insulina (Meier, JJ, y col., Am. J. Physiol. Endocrinol.
Metab. 290: E1118-E1123 (2006)). Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención incluye la formulación de
dichos derivados del GLP-1 en partículas, la suspensión de partículas en un vehículo, y la administración de estas
formulaciones en suspensión a sujetos para reducir la glucosa en sangre y/o reducir la glucemia postprandial
esencialmente como se describe en el presente documento más arriba para derivados y análogos del GLP-1 que
demuestran actividad insulíntrópica. Además, el GIP (3-42) parece ser un antagonista débil del receptor GIP que no
ejerce gluco-regulación relacionada con la insulina. Esos derivados del GIP también se pueden formular (solos o en
combinación con otros péptidos) siguiendo las indicaciones que figuran en la presente memoria descriptiva.

30 **[0127]** La presente invención también incluye procedimientos para la preparación de formulaciones de la presente
invención, incluyendo las formulaciones particuladas, vehículos de suspensión, y formulaciones en suspensión
descritas anteriormente en el presente documento.

35 **4.0.0 Usos de la formulación en suspensión**

[0128] Las formulaciones en suspensión como se describen en el presente documento proporcionan
alternativas prometedoras a la terapia con insulina para pacientes con diabetes mellitus. La diabetes mellitus tipo
2 o diabetes tipo 2 (también denominada diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM) o diabetes del
adulto) es un trastorno metabólico caracterizado principalmente por la resistencia a la insulina, una relativa
deficiencia de insulina e hiperglucemia. Las formulaciones en suspensión de la presente invención, que
comprenden péptidos insulíntrópicos, son útiles para estimular la secreción de insulina, suprimir la secreción de
glucagón, reducir el vaciado gástrico, y posiblemente aumentar la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos
como músculo y grasa.

45 **[0129]** Las formulaciones en suspensión de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de la
diabetes (por ejemplo, diabetes mellitus, y diabetes gestacional), y de trastornos relacionados con la diabetes (por
ejemplo, miocardiopatía diabética, resistencia a la insulina, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía
diabética, cataratas, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperinsulinemia, hiperlipidemia,
ateroesclerosis, e isquemia tisular, particularmente isquemia de miocardio), así como hiperglucemia (por ejemplo,
relacionada con el tratamiento con medicamentos que incrementan el riesgo de hiperglucemia, incluyendo los
bloqueadores beta, diuréticos de tiazida, corticosteroides, niacina, pentamidina, inhibidores de proteasas, L-
asparaginasas, y algunos agentes antipsicóticos), reducción de la ingesta de alimentos (por ejemplo, tratamiento de la
obesidad, control del apetito, o reducción de peso), accidente cerebrovascular, reducción de lípidos plasmáticos,
síndrome coronario agudo, hibernación del miocardio, regulación de la motilidad gastrointestinal, y aumento del flujo
de orina.

[0130] Además, las formulaciones en suspensión de la presente invención pueden ser reguladores potenciales del
apetito en sujetos tratados con las formulaciones.

60 **[0131]** En una forma de realización, las formulaciones en suspensión se administran utilizando un dispositivo de
administración osmótica como se ha descrito anteriormente. Ejemplos de tasas de administración objetivo para las
formulaciones en suspensión de la presente invención, que comprenden péptidos insulíntrópicos, incluyen, pero no
están limitadas a: formulaciones en suspensión que comprenden formulaciones particuladas que comprenden GLP-1
(por ejemplo, la amida del GLP-1(7-36)), entre 20 µg/día aproximadamente y 900 µg/día aproximadamente,

preferentemente entre 100 µg/día aproximadamente y 600 µg/día aproximadamente, por ejemplo, a 480 µg/día aproximadamente; y formulaciones en suspensión que comprenden formulaciones particuladas que comprenden exenatida, entre 5 µg/día aproximadamente y 320 µg/día aproximadamente, preferentemente entre 5 µg/día aproximadamente y 160 µg/día aproximadamente, por ejemplo, de 10 µg/día aproximadamente a 20 µg/día aproximadamente. Se determina una velocidad de salida absoluta de la formulación en suspensión del dispositivo de administración osmótica de manera que la velocidad de administración diaria objetivo del péptido insulínico se consigue de forma razonable mediante la administración uniforme y sustancialmente continua de la formulación en suspensión desde el dispositivo de administración osmótica. Ejemplos de velocidades de salida absolutas incluyen, pero no están limitados a de 1 aproximadamente a $1 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ aproximadamente, preferentemente de $4 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ aproximadamente a $6 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ aproximadamente, más preferentemente de $5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ a $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$.

[0132] Un sujeto tratado con las formulaciones en suspensión de la presente invención también se puede beneficiar del tratamiento simultáneo con otros agentes (por ejemplo, sulfonilureas, meglitinidas (por ejemplo, repaglinida, y nateglinida), metformina, y combinaciones de dichos agentes), inhibidores de la alfa glucosidasa, amilina (así como análogos sintéticos tales como pramlintida), inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV) (por ejemplo, sitagliptina y vildagliptina), e insulinas de acción a largo/corto plazo.

[0133] El uso de inhibidores orales de la dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV o DPP-4) para prevenir la escisión de GLP-1 puede ser particularmente útil cuando la formulación en suspensión de la presente invención comprende una variante del GLP-1 que se puede escindir por la dipeptidilpeptidasa-IV (véase, por ejemplo, Patente de EE.UU. N° 7.205.409).

[0134] El Ejemplo 5 presenta datos que demuestran que la administración de una formulación que comprende exenatida usando el dispositivo DUROS[®] produjo un descenso en los niveles de glucosa y una pérdida de peso en los animales tratados.

[0135] Otros objetos pueden ser evidentes para la persona experta tras revisar la siguiente memoria descriptiva y las reivindicaciones.

Parte experimental

[0136] Los siguientes ejemplos se presentan con el fin de proporcionar a los expertos en la materia una exposición y descripción completa sobre cómo preparar y utilizar los dispositivos, procedimientos, y fórmulas de la presente invención, y no se pretende que limiten el alcance de lo que el inventor considera como la invención. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión de los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero no deben descartarse algunas desviaciones y errores experimentales. A menos que se indique otra cosa, las partes son partes en peso, el peso molecular es peso molecular medio en peso, la temperatura está en grados centígrados, y la presión es a presión atmosférica o próxima a presión atmosférica.

[0137] Las composiciones producidas de acuerdo con la presente invención cumplen con las especificaciones en cuanto al contenido y la pureza requerida de los productos farmacéuticos.

Ejemplo 1

Formulaciones particuladas de exenatida

[0138] Este ejemplo describe la preparación de formulaciones particuladas de exenatida.

A. Formulación 1

[0139] Se disolvió exenatida (0,25 g) en tampón citrato sódico 50 mM a pH 6,04. La disolución se dializó con disolución de formulación que contiene tampón citrato sódico, sacarosa, y metionina. A continuación la disolución formulada se secó por pulverización usando un Buchi 290 con una boquilla de 0,7 mm, una temperatura de salida de 75°C, una presión de atomización de 100 psi (689 kPa), un contenido sólido del 2%, y una velocidad de flujo de 2,8 ml/min. El polvo seco contenía el 21,5% de exenatida con un contenido en humedad residual del 4,7% y una densidad de 0,228 g/ml.

B. Formulaciones 2 y 3

[0140] Se prepararon dos formulaciones adicionales de exenatida esencialmente mediante el procedimiento que se acaba de describir. A continuación en la Tabla 3 hay un resumen de los porcentajes en peso (% en p) de los compuestos de las formulaciones 1, 2 y 3.

[0141]

Tabla 3

Componente	Formulación particulada 1 (% en peso)	Formulación particulada 2 (% en peso)	Formulación particulada 3 (% en peso)
Exenatida	21,5	11,2	50,0
Citrato sódico*	63,6	74,7	28,4
Ácido cítrico*	7,1	9,1	3,6
Sacarosa	3,9	2,5	9,0
Metionina	3,9	2,5	9,0

5 * El citrato sódico/ácido cítrico formó el tampón citrato para esta formulación particulada.

Ejemplo 2Polvo seco de GLP-1

10 [0142] Este ejemplo describe la preparación de una formulación particulada de la amida del GLP-1(7-36). Se
 15 disolvió la amida del GLP-1(7-36) (1,5 g) en tampón citrato sódico 5 mM a pH 4. La disolución se dializó con una
 disolución de formulación que contiene tampón citrato sódico y metionina. A continuación la disolución formulada se
 secó por pulverización utilizando un Buchi 290 con una boquilla de 0,7 mm, una temperatura de salida de 70°C, una
 presión de atomización de 100 psi (689 kPa), un contenido sólido del 1,5%, y una velocidad de flujo de 5 ml/min. El
 polvo seco contenía el 90% de la amida del GLP-1(7-36).

Ejemplo 320 Formulación en suspensión de exenatida

[0143] Este ejemplo describe la preparación de formulaciones en suspensión que comprenden un vehículo de
 suspensión y una formulación particulada de exenatida.

25 **A. Formulación en suspensión del 20% en peso de partículas de exenatida.**

[0144] Se generó una formulación particulada de exenatida mediante secado por pulverización, que contenía el 20%
 en peso de exenatida, el 32% en peso de sacarosa, el 16% en peso de metionina y el 32% en peso de tampón citrato.

30 [0145] Se formó un vehículo de suspensión disolviendo el polímero polivinilpirrolidona en el disolvente bencil
 benzoato a una relación ponderal aproximada de 50/50. La viscosidad del vehículo era de 12.000 a 18.000 poise
 aproximadamente cuando se mide a 33°C. Las partículas que contienen el péptido exenatida se dispersaron por
 todo el vehículo a una concentración de partículas del 10% en peso.

35 **B. Formulaciones en suspensión de las formulaciones particuladas 1, 2 y 3**

[0146] Se formó un vehículo de suspensión disolviendo el polímero polivinilpirrolidona K-17 (que normalmente
 40 tiene un intervalo de pesos moleculares promedio aproximado de 7900-10.800) en el disolvente bencil benzoato
 calentado a 65°C aproximadamente en una atmósfera seca y a presión reducida a una relación ponderal aproximada
 de 50/50. La viscosidad del vehículo era de 12.000 a 18.000 poise aproximadamente cuando se mide a 33°C. Las
 formulaciones particuladas 1-3, descritas en el Ejemplo 1, se dispersaron por todo el vehículo a las concentraciones
 (en porcentaje en peso) mostradas en la Tabla 4.

[0147]

45

Tabla 4

Componente	Formulación particulada 1 (% en peso)	Formulación particulada 2 (% en peso)	Formulación particulada 3 (% en peso)
Formulación particulada 1	21,40	-	-
Formulación particulada 2	-	11,73	-
Formulación particulada 3	-	-	10,05
Polivinilpirrolidona	39,30	41,13	44,98
Bencil benzoato	39,30	41,13	44,98

Ejemplo 4Formulación de la amida del GLP-1(7-36)

[0148] Este ejemplo describe la preparación de una formulación en suspensión que comprende un vehículo de suspensión y una formulación particulada de la amida del GLP-1(7-36). Se generó una formulación particulada de la amida del GLP-1(7-36) mediante secado por pulverización, que contenía el 90% en peso de GLP-1, el 5% en peso de metionina y el 5% en peso de tampón citrato.

[0149] Se disolvió un vehículo de suspensión que contiene el polímero polivinilpirrolidona en el disolvente bencil benzoato a una relación ponderal aproximada de 50/50. La viscosidad del vehículo era de 12.000 a 18.000 poise aproximadamente cuando se mide a 33°C. Las partículas que contienen el péptido amida de GLP-1(7-36) se dispersaron por todo el vehículo a una concentración de partículas del 33% en peso.

Ejemplo 5La administración continua de exenatida utilizando el dispositivo DUROS® produjo un descenso en los niveles de glucosa y una pérdida de peso en los animales tratados

[0150] Los datos de este ejemplo demuestran el efecto de la administración continua y consistente de una formulación de exenatida desde un dispositivo DUROS® sobre los niveles de glucosa y el peso en un modelo de ratas Zucker obesas y diabéticas (ZDF) con diabetes tipo 2.

[0151] El modelo de ratas ZDF ha sido descrito previamente como un modelo preciso para la diabetes tipo 2 en base a una tolerancia alterada a la glucosa provocada por una mutación heredada en el gen de la obesidad que da lugar a resistencia a la insulina (véase, por ejemplo, Clark, J., y col., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 173: 68-75 (1983); Peterson, R.G., y col., ILAR News 32: 16-19 (1990); Peterson, R.G., en Frontiers in Diabetes Research. Lessons from Animal Diabetes III, editado por E. Shafir, pp. 456-458. Londres: Smith-Gordon (1990); Vrabec, J.T., Otolaryngol. Head Neck Surg 118: 304-308 (1998); Sparks, J.D., y col., Metabolism 47: 1315-1324 (1998)).

[0152] Se utilizó el diseño del estudio presentado en la Tabla 5.

[0153]

Tabla 5

Grupo	Tratamiento (µg/día)	Rata tipo ZDF	Número de machos
1	Control	Obesas	6
2	20	Obesas	6
3	20	Delgadas	6

[0154] Ratas (Grupo 2, obesas, y Grupo 3, delgadas, n = 6/grupo) en grupos de tratamiento se expusieron a 20 µg/día de exenatida (formulación en suspensión 2; Ejemplo 3, Tabla 4) administrados de manera continua utilizando dispositivos DUROS® durante siete periodos de 24 horas (en el que el dispositivo se insertó el día 1 y se extrajo el día 8), mientras que se insertaron dispositivos placebo en las ratas del grupo control (Grupo 1; n = 6). Los dispositivos DUROS® se insertaron subcutáneamente en cada uno de los animales.

[0155] A lo largo del periodo de tratamiento se evaluaron los siguientes criterios de valoración. Se valoraron los síntomas clínicos/mortalidad al menos una vez al día. Se determinó el peso corporal antes de la implantación, a diario durante el periodo de observación, y tras la finalización. Se determinó la glucosa en sangre de la manera siguiente: se recogieron muestras de sangre en ayunas los días -1 y 8; y se tomaron muestras de sangre no en ayunas tres veces cada día (un lapso de 4-6 horas) los días -1 y 8, con dos muestras de sangre no en ayunas tomadas los días -1 y 8. Se determinó la glucosa en sangre utilizando un medidor de glucosa en sangre OneTouch Ultra® (Johnson & Johnson, New Brunswick NJ). Los niveles de glucosa se midieron tres veces al día. Se determinó el HbA1c cuantitativo para muestras de sangre en ayunas recogidas los días -1 y 8 utilizando un analizador DCA 2000 Plus Analyzer (GMI, Inc., Ramsey MN). Se obtuvieron muestras de sangre en serie antes del implante (0), a las 12, 24, 36, 48, 72 horas y los días 5 y 7 después de la implantación. Estas muestras se centrifugaron, se recogió el plasma, y se almacenó a -70 ° C. La necropsia incluyó el examen macroscópico realizado el día 8 del periodo de observación.

[0156] La Figura 2 presenta los datos obtenidos para los pesos corporales medios del grupo (en gramos). Se observó una reducción del peso corporal tanto en las ratas obesas (Figura 2; cuadrados sólidos) como delgadas (Figura 2; triángulos sólidos) tratadas con exenatida para el día 4 (Obesas: Día 1 = 329 ± 15,2 g frente al Día 4 =

296,2 ± 14,2 g (p <0,01), y delgadas: Día 1 = 265,4 ± 9,1 g frente al Día 4 = 237,6 ± 7,8 g (p <0,01)). En general, hubo una pérdida de peso del 10,7% en las ratas obesas tratadas y una pérdida de peso del 15,1% en las ratas delgadas tratadas para el Día 6. En contraste, las ratas obesas con dispositivos placebo (Figura 2; diamantes sólidos) mostraron un ligero aumento (1,8%) del peso corporal para el día 6.

5 **[0157]** La Figura 3 presenta los datos obtenidos para las concentraciones medias de glucosa en sangre del grupo (en mg/dl). Fue evidente un descenso en los niveles de glucosa en sangre en las ratas tratadas obesas (Figura 3; cuadrados sólidos) en comparación con los controles obesos (Figura 3; diamantes sólidos) en 1 día tras la inserción del dispositivo DUROS®. A partir del Día 3 los niveles medios de glucosa en las ratas tratadas obesas fueron de 163 ± 92 mg/dl, mientras que en las ratas obesas control fueron de 481 ± 47 mg/dl (p <0,05). Entre los días 3 y 7, las ratas obesas tratadas con 20 µg/día de exenatida habían reducido los niveles de glucosa en sangre a niveles próximos a los de los animales delgados, mientras que las ratas obesas tratadas con placebo tenían unos niveles medios de glucosa de 502 mg/dl. Los animales delgados (Figura 3; triángulos sólidos) tenían de forma consistente unos niveles de glucosa en torno a 100 mg/dl. Un nivel de glucosa de 100 mg/dl se considera normal.

10 **[0158]** La Figura 4 presenta los datos obtenidos para los valores medios de HbA1c en sangre del grupo. Ratas obesas tratadas (Figura 4; cuadrados sólidos) mostraron un incremento total del 5,8% en los niveles de HbA1c, mientras que las ratas obesas control (Figura 4; diamantes sólidos) mostraron un incremento del 6,7% durante el periodo de estudio. A pesar de que hubo una reducción en las concentraciones medias de glucosa en sangre a lo largo del tiempo para las ratas obesas tratadas, no pareció producirse una reducción correspondiente en el HbA1c en estos animales. Este resultado se debe probablemente a que el estudio no fue lo suficientemente largo como para que los niveles de HbA1c sean proporcionales a las concentraciones promedio de glucosa en sangre durante periodos de uno o dos meses.

15 **[0159]** Estos datos demostraron que el suministro continuo y uniforme de exenatida dio como resultado una reducción en la glucosa junto con un potente efecto sobre el peso corporal de los animales tratados. Estos resultados respaldan el uso del dispositivo DUROS® para una dosificación uniforme y a largo plazo de miméticos de incretina, por ejemplo, una formulación en suspensión que comprende exenatida, en el tratamiento de la diabetes humana.

20 **[0160]** Como es evidente para un experto en la materia, se pueden introducir diversas modificaciones y variaciones de las formas de realización anteriores sin apartarse del espíritu y el alcance de esta invención. Dichas modificaciones y variaciones están dentro del alcance de esta invención.

35 LISTADO DE SECUENCIAS

[0161]

40 <110> Alessi, Thomas R
Mercer, Ryan D.
Rohloff, Catherine M
Yang, Bing

45 <120> FORMULACIONES EN SUSPENSIÓN DE PÉPTIDOS INSULINOTRÓPICOS Y USOS DE LOS MISMOS

<130> INT 026.30

<140>

50 PCT/US2008/005235

<141> 2008-04-22

<150>

US 60/926, 005

<151> 2007-04-23

55

<150>

US 61/ 072, 202

<151> 2008-03-28

60 <160> 2

<170> Patent In version 3. 5

<210> 1

<211> 30
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 1

H i s A l a G l u G l y T h r P h e T h r S e r A s p V a l S e r S e r T y r L e u G l u G l y
 1 5 10 15

 G l n A l a A l a L y s G l u P h e I l e A l a T r p L e u V a l L y s G l y A r g
 20 25 30

10 <210> 2
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia sintética

15 <400> 2

H i s G l y G l u G l y T h r P h e T h r S e r A s p L e u S e r L y s G l n M e t G l u G l u
 1 5 10 15

 G l u A l a V a l A r g L e u P h e I l e G l u T r p L e u L y s A s n G l y G l y P r o S e r
 20 25 30

 S e r G l y A l a P r o P r o P r o S e r
 35

REIVINDICACIONES

1. Una formulación en suspensión que comprende,
 - 5 una formulación particulada que comprende un péptido insulínico, un disacárido, metionina, y un agente tamponante, en la que (i) el péptido insulínico es el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), un derivado del GLP-1, un análogo del GLP-1, exenatida, un derivado de exenatida, o un análogo de exenatida, y (ii) la relación ponderal en porcentaje de péptido insulínico a metionina + disacárido en partículas de la formulación particulada está comprendida entre 1/10 y 10/1; y
 - 10 un vehículo de suspensión de una sola fase no acuosa que consta esencialmente del 20% en peso aproximadamente al 60% en peso aproximadamente de bencil benzoato y del 80% en peso aproximadamente al 40% en peso aproximadamente de polivinilpirrolidona, el vehículo de suspensión que tiene una viscosidad comprendida entre 12.000 aproximadamente y 18.000 poise aproximadamente a 33°C;
 - 15 en la que el vehículo de suspensión presenta unas características de fluido viscoso, y la formulación particulada está dispersa en el vehículo.
2. La formulación de la reivindicación 1, en la que el péptido insulínico es la amida del GLP-1(7-36).
- 20 3. La formulación de la reivindicación 1, en la que el péptido insulínico es el péptido exenatida sintético que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2.
4. La formulación en suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la relación ponderal en porcentaje de péptido insulínico a metionina + disacárido en partículas de la formulación particulada está comprendida entre 1/5 y 5/1.
- 25 5. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el agente tamponante se selecciona del grupo constituido por citrato, histidina, succinato, y sus mezclas.
- 30 6. La formulación de la reivindicación 5, en la que el agente tamponante es un citrato.
7. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el disacárido se selecciona del grupo constituido por lactosa, sacarosa, trehalosa, celobiosa, y sus mezclas.
- 35 8. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la formulación particulada es una preparación de partículas secadas por pulverización.
9. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la formulación particulada se prepara mediante un procedimiento que comprende liofilización.
- 40 10. La formulación de la reivindicación 1-9, en la que el vehículo comprende el 50% de disolvente aproximadamente y el 50% de polímero aproximadamente.
- 45 11. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que la formulación en suspensión tiene un contenido de humedad total inferior o igual al 10% en peso aproximadamente.
12. Un dispositivo de administración osmótica, que comprende la formulación en suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1-11.
- 50 13. La formulación en suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su utilización en un procedimiento de tratamiento de la diabetes tipo 2 en un sujeto que necesite dicho tratamiento, el procedimiento que comprende la administración de la formulación en suspensión desde un dispositivo de administración osmótica a una velocidad sustancialmente uniforme durante un periodo de entre un mes aproximadamente y un año aproximadamente.
- 55 14. La formulación para su uso según la reivindicación 13, en la que el péptido insulínico es la amida del GLP-1(7-36) y la administración de la formulación en suspensión en el procedimiento es a una velocidad sustancialmente uniforme comprendida entre 100 µg/día aproximadamente y 600 µg/día aproximadamente.
- 60 15. La formulación para su uso según la reivindicación 13, en la que el péptido insulínico es la amida del GLP-1(7-36) y la administración de la formulación en suspensión en el procedimiento es a una velocidad sustancialmente uniforme comprendida entre 5 µg/día aproximadamente y 160 µg/día aproximadamente.

16. Un procedimiento para la fabricación de un dispositivo de administración osmótica que comprende la carga de la formulación en suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en un depósito del dispositivo de administración osmótica.

**His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-
Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-
Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-NH₂**

Figura 1A

**His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-
Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-
Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-
Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂**

Figura 1B

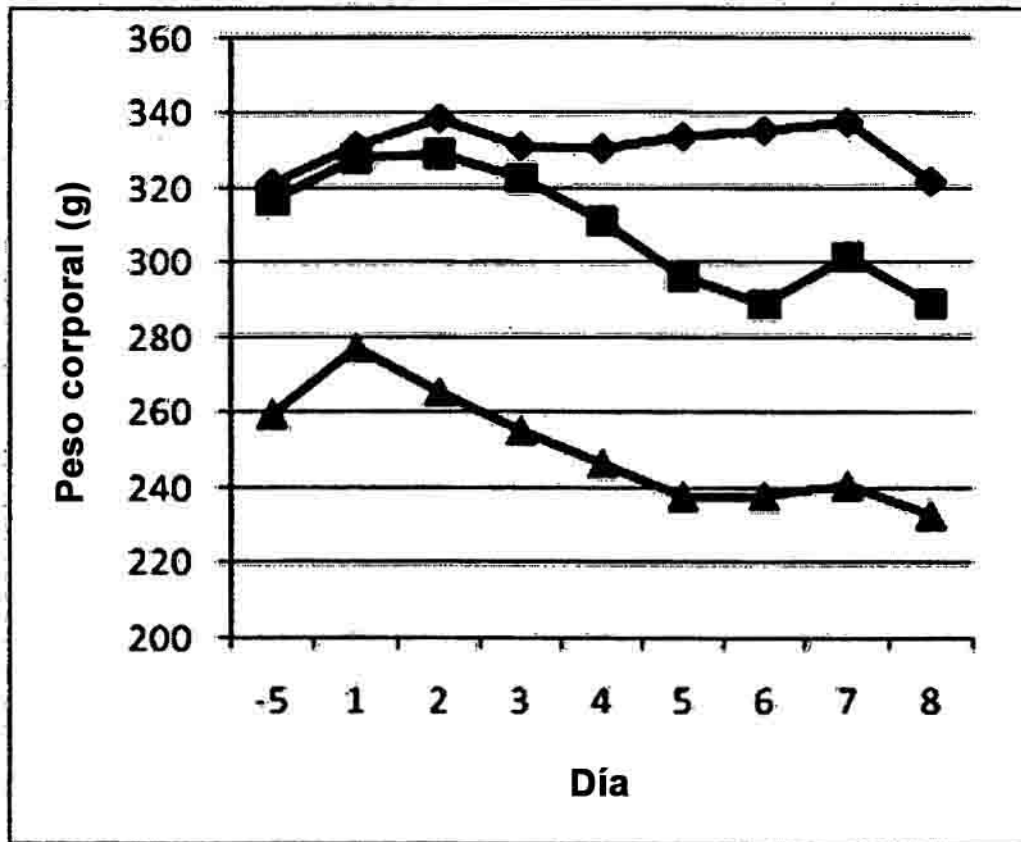


Figura 2

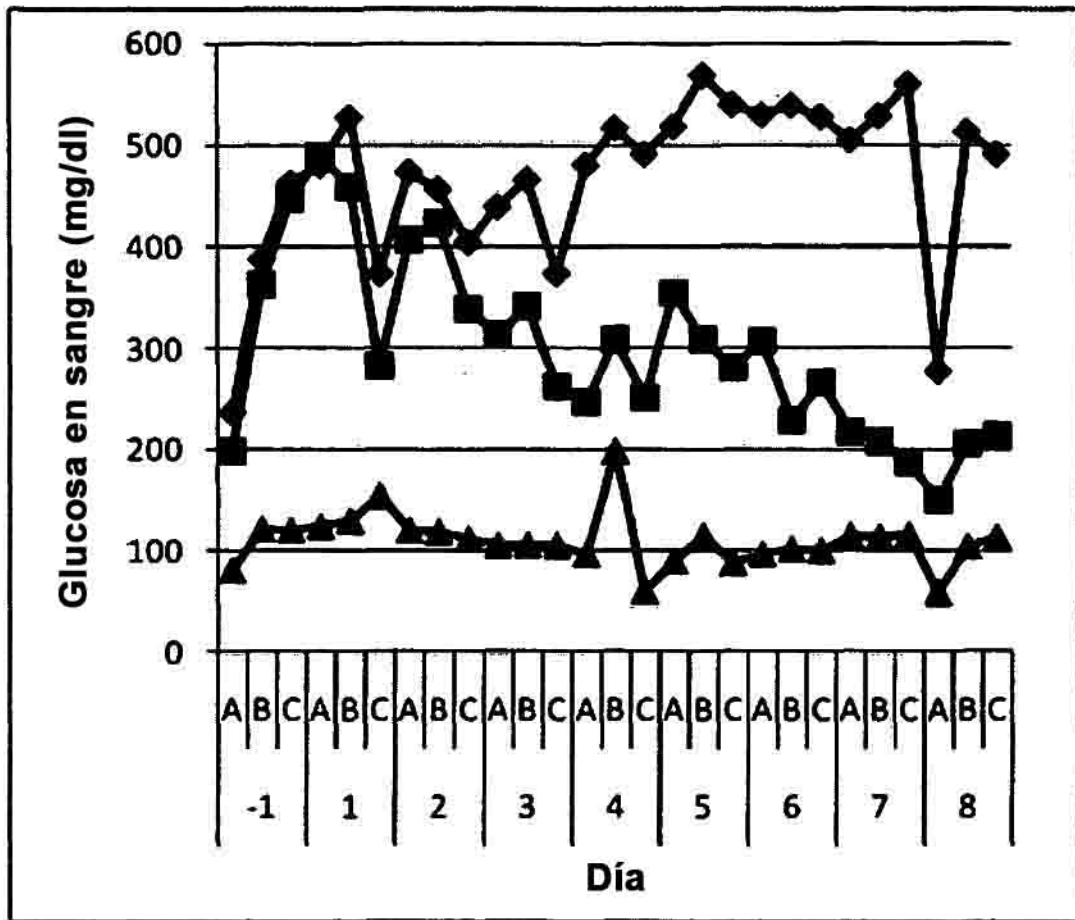


Figura 3

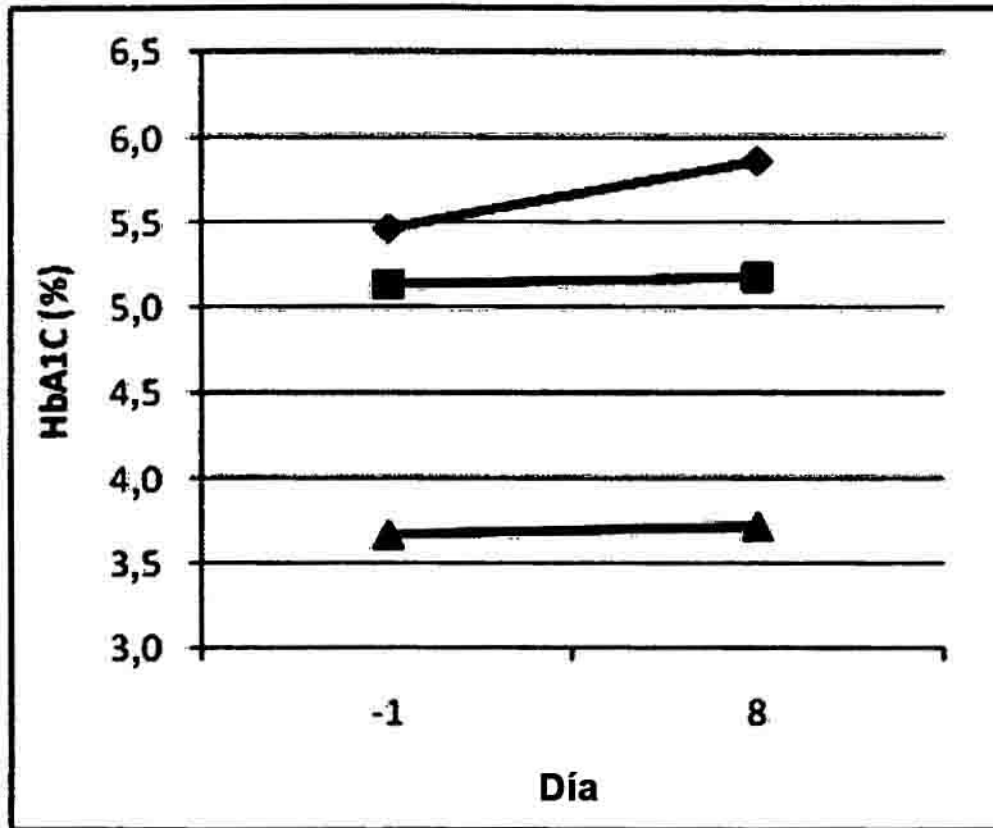


Figura 4