

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 864**

51 Int. Cl.:

A61M 5/00 (2006.01)

A61M 5/142 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2007 E 11165432 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 2359808**

54 Título: **Sistemas de liberación osmótica y unidades de pistón**

30 Prioridad:

09.08.2006 US 821830 P

15.05.2007 US 930205 P

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

16.09.2013

73 Titular/es:

INTARCIA THERAPEUTICS, INC (100.0%)
24650 Industrial Boulevard
Hayward, CA 94545, US

72 Inventor/es:

ALESSI, THOMAS R.;
DESJARDIN, MICHAEL A.;
LAM, STAN;
LAUTENBACH, SCOTT D. y
ZAMORA, PAULINE C.

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 422 864 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

Sistemas de liberación osmótica y unidades de pistón

5 **Campo técnico**

[01] La invención se refiere de forma general a sistemas de liberación osmótica para la liberación prolongada de agentes activos en entornos con fluidos. Más específicamente, la invención se refiere a una unidad de pistón usada en la formación de una partición en el lumen de un depósito de un sistema de liberación osmótica.

10

Antecedentes de la invención

[02] En los sistemas de liberación osmótica, tales como se describe en la patente de EEUU nº 5.728.396 y la patente de EEUU nº 6.524.305, WO99/04768, se sitúa un pistón en el lumen de un depósito para dividir el lumen del depósito en dos cámaras. La primera cámara contiene una formulación de agentes osmóticos mientras que la segunda cámara contiene una formulación de agentes activos. El pistón aísla la formulación de agentes osmóticos de la formulación de agentes activos acoplándose a y sellando la pared del depósito. El diferencial de presión a través del pistón permite que el pistón se mueva longitudinalmente dentro del depósito. El pistón es necesario de forma general para mantener su sello con la pared del depósito mientras se mueve dentro del depósito. El pistón típicamente está hecho de un material de dureza inferior a la del depósito, que se deformará para encajar en el lumen del depósito, y que es impermeable. Típicamente, el pistón está hecho de un material elastomérico, ejemplos del cual incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: polipropileno; gomas tales como goma de etil propileno dieno, goma de silicona, goma butilo, goma clorada, goma de estireno-butadieno o goma de cloropreno; y elastómeros termoplásticos tales como cloruro de polivinilo plastificado, poliuretano, SANTOPRENE® (Advanced Elastomer Systems, Akron OH) o C-FLEX® (Consolidated Polymer Technologies, Inc., Clearwater FL).

15

20

25

30

[03] El documento WO03/024503 describe un dispositivo implantable para controlar la liberación de un agente y evitar la liberación del agente durante su almacenamiento, que incluye un depósito, medios impulsores para impulsar el agente desde el depósito y un mecanismo de valvulería y control que es positivamente accionable entre una configuración cerrada y una abierta.

[04] Continúa habiendo un deseo de mejorar la compatibilidad y el sellado de los pistones con los componentes de los sistemas de liberación osmótica.

35 **Resumen de la invención**

[05] La presente invención se refiere a sistemas de liberación osmótica, así como a procedimientos de fabricación y procedimientos de uso de los sistemas de liberación osmótica.

[06] La invención proporciona un sistema de liberación osmótica y unidad de pistón según se reivindica.

40

[07] Un sistema de suministro osmótico para el suministro de una formulación de agente activo en un entorno de fluido, que comprende:

un depósito, que comprende una pared interior, que define una luz que contiene la formulación de agente activo y una formulación de agente osmótico;

en el que la formulación de agente activo es una formulación de suspensión que comprende

45

un vehículo de suspensión que comprende un disolvente y un polímero, y

una formulación de partículas que comprende un polipéptido;

un conjunto de pistón posicionado en la luz del depósito, comprendiendo el conjunto de pistón:

50

un cuerpo columnar que tiene un núcleo hecho de un material de polímero seleccionado de entre el grupo que consiste en polietileno de un peso molecular ultra-elevado y de poliéter éter cetona (PEEK), comprendiendo el cuerpo columnar además un borde en su extremo distal para el encaje y la estanqueidad con la pared interior del depósito, y un muelle retenido en el extremo distal para solicitar el borde contra la pared interior del depósito, donde el conjunto de pistón aísla la formulación de agente activo de la formulación de agente osmótico;

55

una membrana semi-permeable posicionada en un primer extremo distal del depósito de una manera adyacente a la formulación de agente osmótico, y

un modulador de circulación posicionado en un segundo extremo distal del depósito de

una manera adyacente a la formulación de agente activo, teniendo dicho modulador de circulación un orificio para suministrar la formulación de agente activo al entorno de fluido.

5 **[08]** El muelle puede estar retenido en una cavidad en el extremo distal del cuerpo columnar. El muelle puede ser, por ejemplo, un muelle radial, tal como un muelle en espiral inclinado. Típicamente, el muelle está hecho de un metal no reactivo. Una o más combinaciones de este tipo de un borde y un anillo pueden estar presente a lo largo del cuerpo del pistón, por ejemplo, en un extremo distal, en cada extremo distal o en uno o más extremos distales con una o más combinaciones de este tipo distribuidas a lo largo del cuerpo del pistón entre los extremos distales.

10 **[09]** Muelles útiles para poner en práctica la presente invención incluyen muelles radiales tales como muelles en espiral inclinados, por ejemplo, hechos de metal que sea no reactivo con otros componentes del sistema de liberación osmótica (en concreto, no reactivo con la formulación de agentes activos y/o la formulación de agentes osmóticos).

15 **[010]** El sistema de liberación osmótica se puede cargar con un agente activo que comprende uno o más péptidos, polipéptidos o proteínas (p. ej., una suspensión de partículas que comprende una o más partículas de péptidos, partículas de polipéptidos o partículas de proteínas). En una realización, el péptido es un interferón, por ejemplo, un interferón seleccionado del grupo constituido por alfa interferón, beta interferón, delta interferón, gamma interferón, lambda interferón, omega interferón, tau interferón y mezclas de los mismos. El agente activo puede ser, por ejemplo, una formulación en suspensión que comprende (i) una formulación de partículas de partículas de péptidos (p. ej., que comprende interferón) y (ii) suspendidas en un vehículo que comprende un disolvente (p. ej., un disolvente orgánico) y polímero.

20

[011] El tratamiento de estados de enfermedad que responden al interferón puede usar el sistema de liberación osmótica de la presente invención cargado con un agente activo que comprenda interferón. Se desvela un procedimiento de tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en un sujeto que necesite tal tratamiento, que comprende administrar un sistema de liberación osmótica de la presente invención cargado con una formulación en suspensión que comprende interferón alfa, beta u omega (p. ej., una formulación de partículas que comprende el interferón seleccionado) al sujeto. También se desvela un procedimiento de tratamiento de la esclerosis múltiple en un sujeto que necesite tal tratamiento, que comprende administrar un sistema de liberación osmótica de la presente invención cargado con una formulación en suspensión que comprende interferón beta u omega (p. ej., una formulación de partículas que comprende el interferón seleccionado) al sujeto.

25

30 **[012]** También se desvela el tratamiento de la diabetes y/o enfermedades relacionadas con la diabetes usando el sistema de liberación osmótica de la presente invención cargado con un agente activo que comprenda un péptido insulínico. También se desvela un procedimiento de tratamiento de la diabetes en un sujeto que necesite tal tratamiento, que comprende administrar un sistema de liberación osmótica de la presente invención cargado con una formulación en suspensión que comprende la proteína tipo glucagón 1 (GLP-1) o exendina-4 (p. ej., una formulación de partículas que comprende la GLP-1 o exendina-4) al sujeto.

35

[013] Estas y otras realizaciones de la presente invención se le ocurrirán fácilmente a los expertos en la materia en vista de la descripción del presente documento.

Breve descripción de las figuras

40 **[014]** Los dibujos adjuntos, descritos a continuación, ilustran realizaciones típicas de la invención y no se deben considerar limitativos del alcance de la invención, puesto que la invención puede admitir otras realizaciones igualmente eficaces. Las figuras no están necesariamente a escala y determinadas características y determinadas vistas de las figuras se pueden mostrar a mayor escala o esquemáticamente con fines de claridad y concisión.

[015] La fig. 1 representa una vista en sección transversal de un sistema de liberación osmótica que incluye una unidad de pistón.

45 **[016]** La fig. 2A es una vista ampliada de la unidad de pistón de la fig. 1.

[017] La fig. 2B representa una vista en sección transversal de una unidad de pistón que tiene sellos con labios dobles.

[018] La fig. 3 representa la liberación acumulada de una formulación de agentes activos en función del tiempo usando la unidad de pistón de la fig. 2A.

50 **[019]** La fig. 4A representa una vista lateral de una unidad de pistón que tiene dos miembros de sellado tipo junta tórica.

[020] La fig. 4B presenta una vista lateral esquemática de la unidad de pistón de la fig. 4A.

[021] La fig. 4C representa una vista lateral de una unidad de pistón que tiene tres miembros de sellado tipo

junta tórica.

Formas de llevar a cabo la invención

1.0.0 Definiciones

- 5 **[022]** Se debe sobrentender que la terminología usada en el presente documento tiene el fin de describir realizaciones concretas únicamente y no pretende ser limitativa. Tal como se usa en la presente memoria descriptiva y reivindicaciones adjuntas, las formas del singular "un", "una" y "el/la" incluyen referentes en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un polímero" incluye una combinación de dos o más de tales polímeros, la referencia a "un agente activo" incluye uno o más agentes activos, mezclas de agentes activos y similares.
- 10 **[023]** A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que habitualmente entiende un experto en la materia a la que hace referencia la invención. Aunque se pueden usar otros procedimientos y materiales similares, o equivalentes, a los descritos en el presente documento para poner en práctica la presente invención, los materiales y procedimientos preferidos se describen en el presente documento.
- 15 **[024]** Al describir y reivindicar la presente invención, se usará la siguiente terminología según las definiciones expuestas a continuación.
- [025]** La expresión "agente activo" tal como se usa en el presente documento típicamente se refiere a un compuesto farmacológicamente útil, incluyendo, pero sin limitarse a, pequeñas moléculas, péptidos y combinaciones de los mismos.
- 20 **[026]** Los términos "péptido", "polipéptido" y "proteína" se usan indistintamente en el presente documento y típicamente se refieren a una molécula que comprende una cadena de dos o más aminoácidos (p. ej., lo más típico, L-aminoácidos, pero incluyendo también D-aminoácidos, aminoácidos modificados, análogos de aminoácidos y miméticos de aminoácidos). Los péptidos, polipéptidos y proteínas pueden comprender también grupos adicionales que modifiquen la cadena de aminoácidos, por ejemplo, grupos funcionales añadidos mediante una modificación post-translacional. Ejemplos de modificaciones post-translación incluyen, pero no se limitan a, acetilación, alquilación (incluyendo metilación), biotilación, glutamilación, glicilación, glicosilación, isoprenilación, lipoilación, fosfopanteteinilación, fosforilación, selenación y amidación C-terminal. Los términos péptidos, polipéptidos y proteínas incluyen también modificaciones del grupo terminal amino y/o del grupo terminal carboxi. Las modificaciones del grupo terminal amino incluyen, pero no se limitan a, modificaciones con des-amino, N-alquilo inferior, N-di-alquilo inferior y N-acilo. Las modificaciones del grupo terminal carboxi incluyen, pero no se limitan a, modificaciones con amida, amida de alquilos inferiores, amida de dialquilos y éster de alquilos inferiores (p. ej., en los cuales el alquilo inferior es un alquilo C₁-C₄).
- 25 **[027]** El término "aminoácido" tal como se usa en el presente documento se refiere típicamente a aminoácidos naturales y sintéticos, así como a análogos de aminoácidos y miméticos de aminoácidos que funcionan de forma similar a los aminoácidos naturales. Los aminoácidos naturales incluyen los codificados por el código genético, así como aminoácidos formados mediante modificación posterior, por ejemplo, hidroxiprolina, gamma-carboxiglutamato y O-fosfoserina.
- 30 **[028]** El término "análogos de aminoácidos" tal como se usa en el presente documento típicamente se refiere a compuestos que tienen la misma estructura química básica que un aminoácido natural (p. ej., un carbono que está unido a: un hidrógeno, un grupo carboxilo, un grupo amino y un grupo R). Ejemplos de análogos de aminoácidos incluyen, pero no se limitan a, homoserina, norleucina, sulfóxido de metionina o metil sulfonio de metionina. Tales análogos generalmente presentan grupos R modificados (p. ej., norleucina) o esqueletos peptídicos modificados, pero conservan la misma estructura química básica que un aminoácido natural.
- 35 **[029]** El término "miméticos de aminoácido" tal como se usa en el presente documento se refiere típicamente a compuestos químicos que tienen una estructura que es diferente a la estructura química general de un aminoácido, pero que funcionan de una forma similar a un aminoácido natural.
- 40 **[030]** Los términos "miméticos de péptidos" o "peptidomiméticos" tal como se usan en el presente documento se refieren de forma general a agentes activos que son estructuralmente similares a péptidos terapéuticamente útiles y que se pueden usar para producir un efecto terapéutico o profiláctico equivalente (Fauchere, J., Adv. Drug. Res. 15, 29 – 69 (1986); Veber and Freidinger, TINS p. 392 – 396 (1985); y Evans, y col., J. Med. Chem. 30: 1229 – 1239 (1987)) y generalmente se desarrollan con la ayuda de modelado molecular computerizado. Los peptidomiméticos son típicamente estructuralmente similares a un polipéptido de referencia (es decir, un polipéptido que tiene una propiedad bioquímica o actividad farmacológica seleccionadas, por ejemplo, omega interferón, GLP-1 o exendina-4) pero tienen uno o más enlaces peptídicos opcionalmente sustituidos por un enlace seleccionado de, pero sin limitarse a, los siguientes: --CH₂NH--; --CH₂S--; --CH₂--; --CH = CH-- (cis y trans); --COCH₂--, --CH(OH)CH₂-- o --CH₂SO--. Tales enlaces son conocidos en la materia. Tales miméticos de péptidos
- 45
- 50
- 55

pueden proporcionar ventajas respecto a realizaciones con polipéptidos, por ejemplo, al proporcionar una producción más económica, mayor estabilidad química, propiedades farmacológicas mejoradas (p. ej., semivida, absorción, potencia, eficacia, etc.), especificidad alterada (p. ej., un amplio espectro de actividades biológicas) y/o menor antigenicidad.

5 **[031]** Tal como se usan en el presente documento los términos "polipéptidos análogos" o "polipéptidos derivados" típicamente se refieren a polipéptidos que comprenden una o más sustituciones conservativas de aminoácidos respecto a una secuencia de referencia natural. Los polipéptidos análogos o derivados también se refieren a adiciones de aminoácidos o deleciones de aminoácidos respecto a la secuencia primaria de un polipéptido de referencia en las cuales la modificación (p. ej., adición o deleción de aminoácidos) no afecta sustancialmente negativamente a la propiedad deseada del polipéptido análogo. Generalmente los polipéptidos que presentan una o más sustituciones, adiciones o deleciones en aminoácidos respecto a un polipéptido de referencia presentan una igualdad sustancial con el polipéptido de referencia. La expresión "igualdad sustancial" tal como se usa en el presente documento típicamente significa que dos secuencias peptídicas, cuando se alinean óptimamente, tal como mediante los programas GAP o BESTFIT usando los parámetros por defecto (p. ej., pesos de gap por defecto), comparten al menos aproximadamente el 80 por ciento de igualdad de secuencia, preferiblemente al menos aproximadamente el 90 por ciento de igualdad de secuencia, más preferiblemente al menos aproximadamente el 95 por ciento de igualdad de secuencia y, lo más preferible, al menos aproximadamente el 98 por ciento de igualdad de secuencia. Preferiblemente, las posiciones de los residuos que no son idénticos difieren en sustituciones conservativas de aminoácidos.

20 **[032]** Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sustituciones conservativas de aminoácidos" típicamente se refiere a la intercambiabilidad de residuos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares, por ejemplo, un grupo de aminoácidos que tienen cadenas laterales alifáticas comprende glicina, alanina, valina, leucina o isoleucina; un grupo de aminoácidos que tienen cadenas laterales alifáticas-hidroxilo comprende serina o treonina; un grupo de aminoácidos que tienen cadenas laterales que contienen el grupo amida comprende asparagina o glutamina; un grupo de aminoácidos que tienen cadenas laterales aromáticas comprende fenilalanina, tirosina o triptófano; un grupo de aminoácidos que tienen cadenas laterales básicas comprende lisina, arginina o histidina; y un grupo de aminoácidos que tienen cadenas laterales que contienen azufre comprende cisteína o metionina. Grupos de aminoácidos para sustituciones conservativas preferidos incluyen, pero no se limitan a, valina / leucina / isoleucina (es decir, cada uno de estos tres se pueden sustituir en los residuos en los cuales está presente uno de ellos), fenilalanina / tirosina, lisina / arginina, alanina / valina, glutámico / aspártico y asparagina / glutamina.

35 **[033]** El término "vehículo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un medio usado para portar un agente activo. Los vehículos de la presente invención comprenden típicamente componentes tales como polímeros y disolventes. El término "disolvente orgánico" tal como se usa en el presente documento se refiere a compuestos orgánicos (es decir, que contienen átomos de carbono) usados para disolver otra sustancia (p. ej., un polímero). La expresión "vehículo de suspensión" tal como se usa en el presente documento típicamente se refiere a disolventes y polímeros que se usan para preparar formulaciones en suspensión de, por ejemplo, partículas de péptidos (en el presente documento los términos partículas de péptido, partículas de polipéptido y partículas de proteína se usan indistintamente). Los cuerpos de la unidad de pistón de la presente invención generalmente están hechos de uno o más materiales poliméricos y son básicamente resistentes a la percolación en un disolvente orgánico que está incluido en un vehículo usado en combinación con una unidad de pistón.

45 **[034]** La expresión "separación de fases" tal como se usa en el presente documento se refiere a la formulación de múltiples fases (p. ej., fases líquidas o gel) en el vehículo de suspensión, tal como cuando el vehículo de suspensión entra en contacto con el entorno acuoso. En algunas realizaciones de la presente invención, el vehículo de suspensión es formulado para exhibir separación de fases tras el contacto con un entorno acuoso que tenga menos de aproximadamente el 50 % de agua, preferiblemente menos de aproximadamente el 20 % de agua y, más preferiblemente, menos de aproximadamente el 10 % de agua.

[035] La expresión "mono fase" tal como se usa en el presente documento se refiere a un sistema sólido, semisólido o líquido homogéneo que es física y químicamente uniforme todo él.

50 **[036]** El término "dispersado/a(s)" tal como se usa en el presente documento se refiere a disolver, dispersar, suspender o distribuir de otro modo un compuesto, por ejemplo, una partícula de péptido, en un vehículo de suspensión.

55 **[037]** La expresión "químicamente estable" tal como se usa en el presente documento se refiere a la formación en una formulación de un porcentaje aceptable de productos de degradación producidos durante un periodo de tiempo definido mediante rutas químicas tales como deamidación (habitualmente mediante hidrólisis), agregación u oxidación.

[038] La expresión "físicamente estable" tal como se usa en el presente documento se refiere a la formación en una formulación de un porcentaje aceptable de agregados (p. ej., dímeros y otros productos de mayor peso molecular). Además, una formulación físicamente estable típicamente no cambiará su estado físico como, por

ejemplo, de líquido a sólido, de forma amorfa a cristalina o se intercambiará entre sus estados polimórficos.

[039] El término "viscosidad" tal como se usa en el presente documento típicamente se refiere a un valor determinado a partir de la relación entre el esfuerzo cortante y la velocidad de deformación (véase, p. ej., Considine, D.M. & Considine, G.D., Encyclopedia of Chemistry, 4th Edition, Van Nostrand, Reinhold, NY, 1984) esencialmente como se indica a continuación:

[040]

$$F/A = \mu(V/L)$$

(Ecuación 1)

en la cual F/A = esfuerzo cortante (fuerza por unidad de superficie),

μ = una constante de proporcionalidad (viscosidad), y

10 V/L = la velocidad por espesor de capa (velocidad de deformación).

[041] A partir de esta igualdad, la relación entre el esfuerzo cortante y la velocidad de deformación define la viscosidad. Las mediciones de esfuerzo cortante y velocidad de deformación se determinan típicamente usando reometría de placas paralelas realizada en condiciones seleccionadas (por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 37 °C). Otros procedimientos para la determinación de la viscosidad incluyen la medición de la viscosidad cinemática usando viscosímetros, por ejemplo, un viscosímetro de Cannon-Fenske, un viscosímetro de Ubbelohde para la disolución opaca de Cannon-Fenske o un viscosímetro de Ostwald. Generalmente, los vehículos de suspensión de la presente invención tienen viscosidad suficiente para evitar que una formulación de partículas suspendida en los mismos se deposite durante el almacenamiento y se deposite durante su uso en un procedimiento de liberación, por ejemplo, un sistema de liberación osmótica implantable para liberar una formulación de agentes activos.

[042] El término "no acuoso/a" tal como se usa en el presente documento se refiere a un contenido global de humedad, por ejemplo, de una formulación, típicamente inferior a aproximadamente el 10 por ciento en peso (% en peso), preferiblemente inferior a aproximadamente el 5 % en peso y, más preferiblemente, inferior a aproximadamente el 4 % en peso.

[043] La expresión "resistente a la percolación en un disolvente orgánico" tal como se usa en el presente documento se refiere típicamente a la generación de una cantidad de percolados en la formulación de agentes activos que sea aceptable para uso farmacéutico. Una cantidad aceptable de percolados generalmente depende de la cantidad así como de la toxicidad de los percolados y puede incluir la determinación de otros factores incluyendo, pero sin limitarse a, los siguientes: dosis diaria de percolados; vía de administración (p. ej., oral, inhalada, inyectada o liberada desde un dispositivo implantable); uso clínico frente a comercial; y reactividad o interferencia de los percolados con el agente activo, otros componentes del dispositivo, envase, ensayos o funcionalidad del producto. En aplicaciones farmacéuticas la cantidad y el tipo de percolados están típicamente dentro de los límites de tolerancia del sujeto que se expondrá a los percolados. En algunas realizaciones de la presente invención, (i) la producción de percolados volátiles (cuando la unidad de pistón de la presente invención se expone a un disolvente orgánico) es inferior a entre aproximadamente 1,4 µg/ml y aproximadamente 10 µg/ml, preferiblemente inferior a aproximadamente 1,4 µg/ml, del material polimérico cuando se expone al disolvente orgánico a 40 °C durante aproximadamente 45 días, o entre aproximadamente 1,4 µg/ml y aproximadamente 15 µg/ml, preferiblemente inferior a aproximadamente 1,4 µg/ml, del material polimérico cuando se expone al disolvente orgánico a 40 °C durante aproximadamente 90 días o más, y (ii) la producción de percolados no volátiles (cuando la unidad de pistón de la presente invención se expone a un disolvente orgánico) es inferior a entre aproximadamente 9,0 µg/ml y aproximadamente 15 µg/ml, preferiblemente inferior a aproximadamente 9,0 µg/ml, del material polimérico cuando se expone al disolvente orgánico a 40 °C durante aproximadamente 45 días, o entre aproximadamente 9,0 µg/ml y aproximadamente 20 µg/ml, preferiblemente inferior a aproximadamente 9,0 µg/ml, del material polimérico cuando se expone al disolvente orgánico a 40 °C durante aproximadamente 90 días o más.

[044] Las expresiones "medio de sellado", "miembros de sellado" o "dispositivo de sellado" tal como se usa en el presente documento se refiere de forma general a un dispositivo usado entre dos partes (p. ej., cámaras) para evitar la fuga de fluido entre las partes. El dispositivo de sellado típicamente está hecho de un material flexible. Un miembro de sellado entre dos cámaras de un depósito es típicamente hermético al agua. Ejemplos de dispositivos de sellado incluyen, pero no se limitan a, una unidad de pistón (p. ej., en la cual un muelle en espiral inclinado desvía un borde del pistón contra la pared interior del depósito) o uno o más componentes de la unidad de pistón (p. ej., una junta tórica, junta, sello, empaquetadura o similar) que está en contacto con la superficie interna del lumen del depósito para proporcionar una separación sustancial entre el contenido de la cámara de agentes activos del lumen del depósito y el contenido de la cámara de agentes osmóticos del lumen del depósito. El miembro de sellado o medio de sellado proporciona una separación sustancial entre dos o más fluidos contenidos dentro de diferentes regiones o cámaras del depósito.

[045] El término "sujeto" tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier miembro del subfilo *chordata*, incluyendo, sin limitación, 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, ovejas, cerdos, cabras y caballos; mamíferos domésticos tales como perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores tales como ratones, ratas y cobayas; aves, incluyendo aves domésticas, salvajes y de caza tales como pollos, pavos y otras aves gallináceas, patos, ocas y similares. El término no indica ninguna edad concreta. Por tanto, se pretende que abarque individuos tanto adultos como recién nacidos.

2.0.0 Descripción general de la invención

[046] Antes de describir la presente invención con detalle, se debe sobrentender que la presente invención no está limitada a tipos concretos de materiales poliméricos, fuentes concretas de polímeros, polímeros concretos y similares, puesto que el uso de tales detalles concretos se puede seleccionar en vista de las enseñanzas de la presente memoria descriptiva. También se debe sobrentender que la terminología usada en el presente documento tiene el fin de describir realizaciones concretas únicamente y no pretende ser limitativa.

[047] La invención proporciona el sistema de liberación osmótica y la unidad de pistón según se reivindica.

[048] La unidad de pistón comprende un cuerpo columnar que comprende un borde en un extremo distal del mismo para acoplarse a y sellar la pared del depósito y un muelle (p. ej., un muelle radial, tal como un muelle en espiral inclinado) retenido en el extremo distal para desviar el borde contra la pared del depósito. El muelle puede, por ejemplo, estar hecho de un metal no reactivo. El muelle puede estar retenido en una cavidad en el extremo distal del cuerpo columnar. Un cuerpo columnar de este tipo puede comprender uno o más bordes en un extremo distal y/o colocados en otras ubicaciones a lo largo de la longitud del cuerpo columnar, en el cual el borde se acopla a y sella la pared interior del depósito, por ejemplo, usando un muelle de retenida.

[049] El cuerpo de la unidad de pistón puede estar hecho de un material polimérico que sea resistente a la percolación en un disolvente orgánico, polietilenos de ultra elevado peso molecular. El disolvente orgánico es típicamente un disolvente orgánico que es parentalmente aceptable para uso en un sujeto. Ejemplos de disolventes orgánicos incluyen, pero no se limitan a, alcohol de laurilo, benzoato de bencilo, alcohol de bencilo, lactato de laurilo, decanol, lactato de etil hexilo, alcoholes alifáticos de cadena larga (C_8 a C_{24}), ésteres o mezclas de los mismos. Disolventes orgánicos preferidos para uso para poner en práctica la presente invención son benzoato de bencilo, alcohol de bencilo o mezclas de los mismos. El material polimérico preferiblemente produce percolados volátiles en una concentración inferior a 1,4 $\mu\text{g/ml}$ cuando se expone al disolvente orgánico a 40 °C durante al menos 45 días, más preferiblemente durante al menos 90 días. El material polimérico preferiblemente produce percolados no volátiles en una concentración inferior a 9,0 $\mu\text{g/ml}$ cuando se expone al disolvente orgánico a 40 °C durante al menos 45 días, más preferiblemente durante al menos 90 días.

[050] El sistema de liberación osmótica incluye una membrana semipermeable situada en un primer extremo distal del depósito adyacente a la formulación de agentes osmóticos. Además, un modulador de flujo con un orificio para liberar la formulación de agentes activos al entorno de fluido está posicionado en un segundo extremo distal del depósito adyacente a la formulación de agentes activos.

[051] La formulación de agentes activos del sistema de liberación osmótica es una formulación en suspensión. Ejemplos de formulaciones en suspensión incluyen, pero no se limitan a, combinaciones de una formulación de partículas y un vehículo de suspensión. Las formulaciones de partículas pueden comprender un péptido seleccionado, por ejemplo, uno o más interferones (p. ej., alfa interferón, beta interferón, delta interferón, gamma interferón, omega interferón, lambda interferón, tau interferón o mezclas de los mismos). En realizaciones preferidas, el interferón puede ser omega interferón o beta interferón. Además, la formulación de agentes activos puede comprender una formulación en suspensión que comprende una formulación de partículas que comprende un péptido insulínico (p. ej., proteína tipo glucagón 1 (GLP-1) o exendina-4). Disolventes orgánicos preferidos para uso en vehículos de suspensión incluyen, pero no se limitan a, benzoato de bencilo, alcohol de bencilo o mezclas de los mismos.

[052] En una realización del sistema de liberación osmótica de la presente invención, la formulación de agentes activos comprende una formulación en suspensión que comprende una formulación de partículas (p. ej., que comprende omega interferón, sacarosa, metionina, ácido cítrico monohidrato y citrato de sodio) y un vehículo de suspensión (p. ej., que comprende benzoato de bencilo y polivinilpirrolidona (PVP)). La formulación de agentes osmóticos comprende dos comprimidos cilíndricos, comprendiendo cada comprimido, por ejemplo, sal de cloruro de sodio con ligantes celulósicos y de povidona. La unidad de pistón comprende un cuerpo columnar que comprende un borde en un extremo distal del mismo para acoplarse a y sellar la pared del depósito y un muelle retenido en el extremo distal para desviar el borde contra la pared del depósito. La unidad de pistón comprende polietileno de ultra elevado peso molecular y el muelle es un muelle en espiral inclinado. Esta realización comprende además (i) una membrana semipermeable (hecha de, por ejemplo, poliuretano) situada en un primer extremo distal del depósito adyacente a la formulación de agentes osmóticos y (ii) un modulador de flujo (hecho de, por ejemplo, polietertercetona) situado en un segundo extremo distal del depósito adyacente a la formulación de agentes

activos. Además, esta realización puede ser implantable en un sujeto.

[053] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de fabricación del sistema de liberación osmótica, que comprende el depósito, la formulación de agentes activos, la formulación de agentes osmóticos, la unidad de pistón, una membrana semipermeable y un modulador de flujo. Las etapas del procedimiento de fabricación pueden incluir, por ejemplo, montar el depósito, la formulación de agentes activos, la formulación de agentes osmóticos, la unidad de pistón, la membrana semipermeable y el modulador de flujo, de forma que la unidad de pistón esté situada en el lumen para aislar la formulación de agentes activos de la formulación de agentes osmóticos, la membrana semipermeable esté situada en un primer extremo distal del depósito adyacente a la formulación de agentes osmóticos y el modulador de flujo esté situado en un segundo extremo distal del depósito adyacente a la formulación de agentes activos.

[054] Una realización de la presente invención se refiere a un sistema de liberación osmótica para la liberación de una formulación de agentes activos en un entorno con fluidos. El sistema de liberación osmótica comprende un depósito (hecho, por ejemplo, de una aleación de titanio) que tiene un lumen que contiene la formulación de agentes activos y una formulación de agentes osmóticos. La formulación de agentes activos comprende una formulación en suspensión que comprende (i) una formulación de partículas (p. ej., que comprende omega interferón, sacarosa, metionina, ácido cítrico monohidrato y citrato de sodio) y (ii) un vehículo de suspensión (p. ej., que comprende benzoato de bencilo y polivinilpirrolidona (PVP)). La formulación de agentes osmóticos comprende dos comprimidos cilíndricos, comprendiendo cada comprimido, por ejemplo, sal de cloruro de sodio con ligantes celulósicos y de povidona. Una unidad de pistón situada en el lumen aísla la formulación de agentes activos de la formulación de agentes osmóticos, en la cual (i) la unidad de pistón comprende un cuerpo columnar que tiene forma de reloj de arena construido y dispuesto para ser situado en el lumen y (ii) el cuerpo columnar comprende polietileno de ultra elevado peso molecular. Además, el cuerpo columnar tiene un borde en un extremo distal del mismo para acoplarse a y sellar una pared del depósito y un muelle en espiral inclinado retenido en el extremo distal para desviar el borde contra la pared del depósito. Esta realización comprende una membrana semipermeable (hecha, por ejemplo, de poliuretano) situada en un primer extremo distal del depósito adyacente a la formulación de agentes osmóticos, así como un modulador de flujo (hecho, por ejemplo, de polieteretercetona) situado en un segundo extremo distal del depósito adyacente a la formulación de agentes activos.

[055] También se desvela el tratamiento de enfermedades que responden al interferón (p. ej., esclerosis múltiple o infección vírica, tal como infección por VHC) con un procedimiento que comprende administrar los dispositivos descritos en el presente documento. Típicamente, el sistema de liberación osmótica de la presente invención se implanta en un sujeto para proporcionar la liberación del agente activo (p. ej., interferón) a una tasa terapéuticamente eficaz. El interferón usado puede ser, por ejemplo, alfa interferón, beta interferón, omega interferón o combinaciones de los mismos.

[056] Otro aspecto de tratamiento se refiere a un procedimiento de tratamiento de la diabetes o enfermedades relacionadas con la diabetes mediante la administración de los dispositivos descritos en el presente documento. Típicamente, el sistema de liberación osmótica de la presente invención se implanta en un sujeto para proporcionar la liberación del agente activo (p. ej., péptido insulínico) a una tasa terapéuticamente eficaz.

[057] La unidad de pistón puede comprender un cuerpo que comprende una o más acanaladuras concéntricas. Cada acanaladura puede formarse para retener una junta tórica elastomérica que proporciona el medio para acoplarse a y sellar la pared del depósito.

[058] Los materiales poliméricos para el cuerpo de la unidad de pistón incluyen polietilenos de ultra elevado peso molecular. Preferiblemente, el material polimérico produce percolados volátiles en una concentración inferior a 1,4 µg/ml cuando se expone al disolvente orgánico a 40 °C durante al menos 45 días, más preferiblemente durante al menos 90 días. Preferiblemente, el material polimérico produce percolados no volátiles en una concentración inferior a 9,0 µg/ml cuando se expone al disolvente orgánico a 40 °C durante al menos 45 días, más preferiblemente durante al menos 90 días.

[059] Estos aspectos y realizaciones de la invención se describen con detalle en referencia a unas pocas realizaciones preferidas, como se ilustra, por ejemplo, en los dibujos adjuntos. Al describir algunas realizaciones preferidas en el presente documento a continuación, se exponen numerosos detalles específicos para proporcionar una total comprensión de la invención. Sin embargo, será evidente para un experto en la materia que la invención se puede poner en práctica sin algunos o todos de estos detalles específicos. En otros casos, características y/o etapas de proceso muy conocidas no se han descrito con detalle para no complicar innecesariamente la invención. Además, se usan números de referencia similares o idénticos para identificar elementos comunes o similares.

3.0.0 Componentes de un sistema de liberación osmótica a modo de ejemplo

[060] La fig. 1 presenta una vista en sección transversal de un ejemplo de un sistema de liberación osmótica que incluye una unidad de pistón.

[061] La fig. 1 representa un sistema de liberación osmótica 100 que tiene un depósito 102 con un lumen

104. Una unidad de pistón 200 está situada en el lumen 104. La unidad de pistón 200 divide el lumen 104 en dos cámaras 108, 110. En un ejemplo, la cámara 108 contiene una formulación de agentes activos 112 y la cámara 110 contiene una formulación de agentes osmóticos 114. Una membrana semipermeable 116 está situada en un extremo distal 118 del depósito 102, adyacente a la cámara 110 que contiene la formulación de agentes osmóticos 114. Un modulador de flujo 120 está situado en un extremo distal 122 del depósito 102, adyacente a la cámara 108 que contiene la formulación de agentes activos 112. El modulador de flujo 120 incluye un orificio de liberación 124. El modulador de flujo 120 puede ser cualquier dispositivo de flujo adecuado que tenga un orificio de liberación. Como alternativa, el extremo distal 122 del depósito 102 puede ser un extremo cerrado y puede incluir el orificio de liberación.

[062] El fluido es embebido en la cámara 110 a través de la membrana semipermeable 116. La formulación de agentes activos 112 es dispensada desde la cámara 108 a través del orificio de liberación 124 del modulador de flujo 120. La unidad de pistón 200 se acopla a y sella la pared 126 del depósito 102, aislando así la formulación de agentes osmóticos 114 y el fluido embebido a través de la membrana semipermeable 116 de la formulación de agentes activos 112. En estado estacionario, la formulación de agentes activos 112 es expulsada a través del orificio de liberación 124 del modulador de flujo 120 a una velocidad correspondiente a la velocidad a la cual el fluido externo es embebido en la cámara 110 a través de la membrana semipermeable 116.

3.1.0 Unidad de pistón

[063] La unidad de pistón (p. ej., 200, fig. 1) está hecha, en una realización preferida, de un material que es básicamente resistente a la percolación por un disolvente orgánico, por ejemplo, que está presente en la formulación de agentes activos (p. ej., 112, fig. 1). Resistencia de la unidad de pistón a un disolvente orgánico significa que los percolados son mínimos y que hay cambios dimensionales, hinchamiento, deformación y desintegración mínimos, o no hay, cuando la unidad de pistón se expone al disolvente orgánico. Ejemplos de disolventes orgánicos útiles para poner en práctica la presente invención incluyen, pero no se limitan a, disolventes orgánicos parentalmente aceptables, por ejemplo, alcohol de laurilo, benzoato de bencilo, alcohol de bencilo, lactato de laurilo, decanol (también denominado alcohol de decilo), lactato de etil hexilo, alcoholes alifáticos de cadena larga (C_8 a C_{24}), ésteres o mezclas de los mismos. En una realización, la unidad de pistón 200 está hecha de un material que es resistente a la percolación por benzoato de bencilo. En otra realización, la unidad de pistón está hecha de un material que es resistente a la percolación por alcohol de bencilo.

[064] La fig. 2A representa una sección transversal de un ejemplo de una unidad de pistón. La unidad de pistón 200 comprende un cuerpo (p. ej., un cuerpo columnar 202) que no permite que pase flujo a través del mismo. Un primer extremo distal 203 del cuerpo columnar 202 incluye una protuberancia interna 204 y un borde externo 206 dispuestos concéntricamente. Se forma una cavidad 208 entre la protuberancia 204 y el borde 206. La cavidad 208 es básicamente de forma anular y puede ser continua o segmentada. Al menos un muelle 210 está situado en la cavidad 208.

[065] El muelle 210 aplica una fuerza radial sobre el borde 206, desviando el borde 206 hacia fuera. Preferiblemente, la fuerza radial se aplica uniformemente sobre la circunferencia del borde 206. En un ejemplo, el muelle 210 es un muelle en espiral inclinado tal como los disponibles en Bal Seal Engineering (Foothill Ranch, CA). Un muelle en espiral inclinado se puede describir como un muelle de alambre redondo con inclinación (es decir, inclinado), espiras elípticas. Las espiras se deforman independientemente cuando se comprimen. Todo el muelle responde en el momento en que cualquier porción de una espira se deforma, permitiendo una fuerza radial aplicada uniforme en cada punto de contacto del muelle en espiral con una superficie. Se han descrito muelles en espiral inclinados previamente (véanse, p. ej., los documentos 4.655.462; 4.826.144; 4.830.344; 4.876.781; 4.893.795; 4.907.788; 4.915.366; 4.934.666; 4.961.253; 4.964.204; 4.974.821; 5.072.070; 5.079.388; 5.108.078; 5.117.066; 5.134.244; 5.160.122; 5.161.806; y 5.203.849). Sin embargo, la invención no está limitada al uso de un muelle en espiral inclinado. Cualquier muelle (p. ej., un muelle radial) o medios tipo muelle capaces de ejercer una fuerza radial en el borde 206, de forma que el borde 206 se desvíe hacia afuera, se puede situar en el lumen en la cavidad 208.

[066] Cuando el pistón 200 está situado en el lumen (104 en la fig. 1), el muelle 210 desvía el borde 206 contra la pared interior (126 en la fig. 1) del depósito (102 en la fig. 1), manteniendo así un sello entre el borde 206 y la pared interior del depósito. El muelle 210 proporciona una fuerza de sellado básicamente constante durante largos periodos de tiempo, incluso cuando se produce fluencia lenta en el material del cuerpo columnar 202 con el tiempo. La fuerza del muelle 210 se puede seleccionar de forma que se mantenga un sello entre la unidad de pistón 200 y la pared interior del depósito durante el funcionamiento del sistema de liberación osmótica (100 en la fig. 1). La protuberancia 204 puede incluir un labio 212 que abarca parcialmente o cubre parcialmente la cavidad 208, de forma que el labio sirve para ayudar a retener el muelle 210 en la cavidad 208.

[067] En otro ejemplo del pistón 200, como se ilustra en la fig. 2B, un segundo extremo distal 216 del cuerpo columnar 202, opuesto al primer extremo distal 203, puede incluir también un borde 206, cavidad 208 y protuberancia 204, y otras características como se han descrito anteriormente para el primer extremo distal 203 (p. ej., un labio 212).

5 [068] La superficie externa 218 del cuerpo columnar 202 puede ser lisa, como se ilustra en la fig. 2A. Como alternativa, como se ilustra en la fig. 2B, se pueden formar entrantes 220 y/o salientes 222 en la superficie externa 218 del cuerpo columnar 202 para mejorar adicionalmente el sello entre el cuerpo columnar 202 y la pared interior (126 en la fig. 1) del depósito (102 en la fig. 1) cuando la unidad de pistón 120 se sitúa en el lumen (104 en la fig. 1) del depósito. La forma de la sección transversal del cuerpo columnar 202 puede ser la misma o variar a lo largo de la longitud del cuerpo columnar 202. Por ejemplo, donde se han formado los entrantes 220 en el cuerpo columnar 202, la forma de la sección transversal de las secciones con entrantes 220 puede ser diferente a la forma de la sección transversal de las secciones con salientes 222. La forma de la sección transversal del cuerpo columnar 202 puede ser circular, elíptica o cualquier otra forma adecuada. Preferiblemente, el perfil (circunferencial) externo del borde 206 se adapta al perfil (circunferencial) interno del lumen del depósito. Por tanto, donde el lumen tiene un perfil circular, el borde 206 también tendrá, preferiblemente, un perfil circular. Preferiblemente, el diámetro externo del borde 206 se selecciona de forma que el borde 206 se acopla a la pared del depósito cuando se inserta en el lumen para evitar, por ejemplo, el flujo a través entre la cámara 108 en la fig. 1, que comprende una formulación de agentes activos 112 (en la fig. 1), y la cámara 110 en la fig. 1, que comprende una formulación de agentes osmóticos 114 (en la fig. 1).

20 [069] El cuerpo columnar 202 está hecho preferiblemente de un material polimérico que es básicamente impermeable a y básicamente resiste la percolación cuando se expone a un disolvente orgánico, por ejemplo, un disolvente orgánico usado en la formulación de un vehículo de suspensión. En una realización, un material polimérico que es adecuado para el cuerpo columnar 202 produce percolados volátiles y no volátiles, inferiores a aproximadamente 1,4 µg/ml e inferiores a aproximadamente 9 µg/ml, respectivamente, cuando se expone a un disolvente orgánico a 40 °C durante aproximadamente 45 días y durante aproximadamente 90 días. Preferiblemente se producen percolados mínimos durante el transcurso del almacenamiento y uso, de forma que la integridad y rendimiento de la unidad de pistón no resultan afectados sustancialmente negativamente durante el periodo previsto de almacenamiento y uso. La cantidad de percolados aceptables se puede determinar dependiendo de, por ejemplo, la toxicidad del percolado y otros factores incluyendo, pero sin limitarse a, los siguientes: dosis diaria de percolados; vía de administración (p. ej., oral, inhalada, inyectada o liberada desde un dispositivo implantable); uso clínico frente a comercial; y reactividad o interferencia de los percolados con el agente activo, otros componentes del dispositivo, envase, ensayos o funcionalidad del sistema de liberación osmótica. En una realización, el material polimérico usado para el cuerpo columnar 202 es resistente a la percolación en presencia de un disolvente orgánico seleccionado de, pero sin limitarse a, el grupo que incluye alcohol de laurilo, benzoato de bencilo, alcohol de bencilo, lactato de laurilo, decanol (también denominado alcohol de decilo), lactato de etil hexilo y alcoholes alifáticos de cadena larga (C₈ a C₂₄), ésteres o mezclas de los mismos. En una realización preferida, el material polimérico usado para el cuerpo de la unidad de pistón (p. ej., cuerpo columnar 202, fig. 1) es resistente a la percolación en presencia de benzoato de bencilo y/o alcohol de bencilo.

35 [070] En una realización de la presente invención, el cuerpo de la unidad de pistón es similar a la forma presentada en la fig. 2B, que es columnar, pero con una forma más de reloj de arena (es decir, solo en contacto con la superficie interna del lumen cerca de los extremos distales del pistón). En general, el cuerpo del pistón es columnar (es decir, tipo columna), aunque un experto en la materia, en vista de las enseñanzas de la memoria descriptiva, puede elegir otras formas eficaces para evitar, por ejemplo, el flujo a través entre la cámara 108 en la fig. 1, que comprende una formulación de agentes activos 112 (en la fig. 1), y la cámara 110 en la fig. 1, que comprende una formulación de agentes osmóticos 114 (en la fig. 1). El núcleo de la unidad de pistón puede ser un polietileno de ultra elevado peso molecular y el muelle en espiral inclinado puede estar hecho de aleación de titanio. El cuerpo de la unidad de pistón puede adoptar cualquier forma de manera que al menos una porción de la unidad entre/esté en contacto con la superficie interna del lumen para proporcionar una separación sustancial entre el contenido de la cámara de agentes activos y el contenido de la cámara de agentes osmóticos del lumen del depósito.

50 [071] Materiales poliméricos adecuados para fabricar el cuerpo del conjunto de pistón incluyen polieteretercetona (PEEK) y un polietileno de ultra elevado peso molecular. En una realización preferida el material polimérico tiene algo de lubricación natural respecto al material que comprende la pared interna del lumen. El material polimérico puede ser uno que se adhiera a la pared del depósito con el mojado. El muelle 210 retenido en el cuerpo columnar 202 puede estar hecho un material metálico. Preferiblemente, el material metálico es no reactivo (o inerte) y biocompatible. Los materiales usados para el muelle 210 pueden ser similares a los materiales usados para el depósito (102 en la fig. 1) del sistema de liberación osmótica, como se describirá adicionalmente a continuación. Como alternativa, se pueden emplear otros medios para proporcionar un sello (p. ej., un sello hermético al agua) entre el pistón y la pared interior del lumen, algunos de los cuales se analizarán adicionalmente en el presente documento a continuación.

[072] Además del uso de un núcleo sólido de los materiales poliméricos para fabricar la unidad de pistón, se puede usar un recubrimiento impermeable grueso de uno o más de estos polímeros resistentes a los disolventes en un sustrato de núcleo diferente.

60 [073] Además, aunque una forma a modo de ejemplo del pistón se describe como un cilindro, la forma de la unidad de pistón puede variar respecto a una forma cilíndrica (p. ej., el pistón puede tener una forma de reloj de arena que está en contacto con la superficie interna del lumen cerca de los extremos distales). La forma de la unidad

de pistón típicamente es tal que está en contacto con la superficie interna del lumen para (i) proporcionar separación entre la cámara de agentes activos y la cámara de agentes osmóticos del lumen y (ii) evitar flujo a su través entre las mismas. En realizaciones preferidas, la unidad de pistón evita sustancialmente el intercambio de fluidos entre la cámara de agentes activos y la cámara de agentes osmóticos del lumen.

5 **[074]** Según un aspecto, la unidad de pistón de la presente invención puede comprender dos o más componentes o materiales, en la cual el pistón separa de forma eficaz la formulación de fármacos activos del motor osmótico. Al usar múltiples materiales o múltiples componentes para construir un pistón, cada material o componente se puede seleccionar para proporcionar una o más ventajas. Por ejemplo, termoplásticos tales como polietileno (p. ej., polietileno de ultra elevado peso molecular (UHMWPE)) y polieterecetona (PEEK) tienen una amplia resistencia a los productos químicos típicamente usados en aplicaciones farmacéuticas; sin embargo, tales termoplásticos típicamente no tienen las propiedades elásticas necesarias para crear un sello hermético contra la pared interna del depósito. Sin embargo si se usan uno o más bordes / muelles, muelles, juntas tóricas, juntas, empaquetaduras o medios de sellado similares con el material o componente termoplástico de la unidad del pistón, se crea un sello contra la pared interna del depósito. Realizaciones que usan muelles en espiral inclinados se describen en el presente documento anteriormente.

10 **[075]** Los elastómeros, por ejemplo, perfluoroelastómero, típicamente tienen una amplia resistencia química pero pueden ser difíciles y caros de moldear como un pistón de una sola pieza. Sin embargo, una junta tórica, junta o recubrimiento fino de perfluoroelastómero se puede instalar sobre o aplicar sobre un material de núcleo rígido (p. ej., termoplástico, cerámico, metal) para crear un sello de pistón aceptable. Tales pistones con materiales combinados (o compuestos) pueden ayudar a solucionar algunos problemas típicamente asociados con el uso de un pistón de un único material o un único componente. Por ejemplo, aunque en algunos casos un único material tiene una amplia resistencia a los productos químicos que se puede usar en aplicaciones farmacéuticas, cuando se usan para crear pistones de un único material típicamente no tiene las propiedades elásticas necesarias para crear un sello hermético contra la pared interna del depósito. Además, algunos elastómeros que son útiles para crear sellos herméticos contra la pared interna del depósito son muy caros (p. ej., perfluoroelastómeros) y difíciles de moldear como un pistón completo. Tal como se analiza en el presente documento, se pueden formar juntas tóricas o similares con tales elastómeros evitando así la necesidad de moldear pistones completos con el elastómero y reduciendo también el coste de producción. Por consiguiente, las unidades de pistón de la presente invención pueden comprender dos o más componentes y/o dos o más materiales, proporcionando así una compatibilidad química más amplia con excipientes, vehículos, sistemas osmóticos y sustancias de fármacos.

20 **[076]** Una realización de la presente invención incluye una pieza de núcleo de termoplástico con una cavidad que contiene un muelle metálico inclinado que suministra una fuerza de sellado a una pestaña o labio del núcleo termoplástico, como se muestra en la fig. 2A y fig. 2B. Este tipo de diseño puede incorporar múltiples sellos de muelle y se puede instalar con cada extremo en contacto con la formulación de fármacos. El núcleo de termoplástico tiene excelente compatibilidad química y biológica, resistencia y (siendo incompresible) proporciona excelente liberación al comienzo del funcionamiento del sistema. Esta realización se describe con más detalle en el presente documento anteriormente.

25 **[077]** También se describe un núcleo (p. ej., un núcleo de termoplástico) con uno o más surcos, acanaladuras o casquillos (es decir, un casquillo es la cavidad de una acanaladura) que acepta una junta tórica o junta elastoméricas. La junta tórica o junta proporciona el sello con la pared interna del lumen del depósito. Dos ejemplos de tales unidades de pistón se muestran en la fig. 4A, fig. 4B y fig. 4C. En referencia a la fig. 4A, se muestran dos juntas tóricas elastoméricas 402 y 404. El cuerpo de la unidad de pistón 400 es, por ejemplo, un núcleo de un termoplástico (p. ej., PEEK o UHMWPE) o de una aleación de titanio. Las juntas tóricas 402 y 404 pueden estar hechas de materiales iguales o diferentes. La junta tórica que forma un sello respecto a la cámara del depósito que comprende un disolvente orgánico puede estar hecha de un material resistente al daño o degradación por el disolvente. Por ejemplo, la junta tórica 402 puede estar hecha de un perfluoroelastómero. La segunda junta tórica 404 que forma un sello respecto a la cámara del depósito que comprende el agente osmótico puede estar hecha de un material diferente, por ejemplo, un fluoroelastómero u otro elastómero. La fig. 4B presenta una vista esquemática de la unidad de pistón mostrada en la fig. 4A. Además de las juntas tóricas 402 y 404, y el cuerpo 400, la fig. 4B ilustra la acanaladura o casquillo 406 formada en el cuerpo de la unidad de pistón en la cual se asientan las juntas tóricas.

30 **[078]** Otra unidad de pistón con múltiples juntas tóricas se ilustra en la fig. 4C. En la fig. 4C se muestran tres juntas tóricas 402 y 404. Como se describió anteriormente, estas juntas tóricas pueden estar hechas todas del mismo material o similar, o las juntas tóricas pueden estar hechas de diversos materiales. Por ejemplo, la junta tórica que forma un sello respecto a la cámara del depósito que comprende un disolvente orgánico puede estar hecha de un material resistente al daño o degradación por el disolvente. Por ejemplo, la junta tórica 402 puede estar hecha de un perfluoroelastómero. Las juntas tóricas segunda y tercera 404 que forman un sello respecto a la cámara del depósito que comprende el agente osmótico puede estar hecha de un material diferente, por ejemplo, un fluoroelastómero u otro elastómero. El cuerpo de la unidad de pistón 400 puede estar hecho de diversos materiales como se describe en el presente documento y también puede adoptar diferentes formas adecuadas incluyendo, pero sin limitarse a, un cuerpo básicamente columnar.

[079] Un núcleo de termoplástico puede proporcionar excelente compatibilidad química y biológica y (siendo incompresible) proporcionar también excelente liberación al arranque del sistema. Las juntas tóricas o juntas elastoméricas pueden ser pequeñas para mantener un bajo coste (p. ej., perfluoroelastómero) o se pueden usar juntas tóricas o juntas de diferente composición en el mismo pistón si los fluidos que están siendo separados tiene diferente poder de solvatación (p. ej., disolución de sales saturada frente a una suspensión de fármacos en un disolvente orgánico). Los sellos elastoméricos pueden ser, por ejemplo, componentes independientes instalados en los casquillos o se pueden fijar al núcleo de termoplástico mediante un procedimiento de sobre-moldeo o procedimiento de unión.

[080] La presente invención puede proporcionar la capacidad de controlar la cantidad de percolados producidos desde la unidad de pistón mediante la selección cuidadosa de materiales para fabricar la unidad de pistón en vista de los componentes del disolvente orgánico que está en contacto con la unidad de pistón. Las unidades de pistón de la presente invención son útiles con una gran variedad de excipientes farmacéuticos y proporcionan diversas ventajas generales respecto a las unidades de pistón anteriormente usadas. Por ejemplo, el uso de dos o más materiales se puede usar para proporcionar un sello fiable (p. ej., un sello hermético al agua) entre la unidad de pistón y la pared interior del depósito y el uso de dos o más materiales puede proporcionar una fabricación más sencilla de la unidad de pistón y puede proporcionar también ahorros del coste. Adicionalmente, las unidades de pistón de la presente invención proporcionan un funcionamiento aceptable del pistón y del sistema de liberación osmótica durante periodos largos de tiempo, por ejemplo, superiores a aproximadamente 45 días, preferiblemente superiores a aproximadamente 90 días, más preferiblemente superiores a aproximadamente 180 días, más preferiblemente superiores a aproximadamente 365 días. Además, las unidades de pistón de la presente invención producen niveles aceptablemente bajos farmacéuticamente o inferiores de percolados volátiles y no volátiles cuando se usan en combinación con disolventes orgánicos.

[081] Las unidades de pistón descritas en el presente documento se pueden usar, por ejemplo, en sistemas de liberación osmótica tales como el sistema de liberación DUROS® (ALZA Corporation, Palo Alto CA) o un sistema similar (véanse, p. ej., las patentes de EEUU nº 5.728.396; 5.985.305; 5.997.527; 6.113.938; 6.132.420; 6.156.331; 6.217.906; 6.261.584; 6.270.787; 6.287.295; 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; 7.112.335; 7.163.688).

[082] El dispositivo DUROS® libera un agente activo a una tasa predeterminada en base el principio de ósmosis. El fluido extracelular (p. ej., del entorno con fluidos en el cual se colocó el dispositivo, por ejemplo, mediante implantación en un sujeto) entra en el dispositivo DUROS® a través de una membrana semipermeable directamente a un motor salino que se expande para impulsar el pistón con una velocidad lenta y uniforme de liberación. El movimiento del pistón fuerza la liberación de la formulación de fármacos a través del orificio o puerto de salida.

[083] Los dispositivos implantables, por ejemplo, el dispositivo DUROS®, proporcionan las siguientes ventajas para la administración de formulaciones en suspensión: liberación de auténtico orden cero del agente activo farmacocinéticamente; periodo de tiempo de liberación de larga duración (p. ej., hasta aproximadamente 12 meses); y liberación y dosificación fiables del agente activo.

3.2.0 Membrana semipermeable

[084] El depósito (p. ej., 102, fig. 1) se puede dimensionar de forma que se pueda implantar dentro de un cuerpo. El extremo distal (p. ej., 118, fig. 1) puede ser abierto y la membrana semipermeable (p. ej., 116, fig. 1) se puede proporcionar como un obturador que se inserta en el extremo distal abierto (p. ej., 118, fig. 1). Un obturador de este tipo se puede, por ejemplo, insertar a presión o usando medios tipo tuerca / tornillo. Como alternativa, la membrana semipermeable (p. ej., 116, fig. 1) puede estar incorporada al extremo distal (p. ej., 118, fig. 1) del depósito (p. ej., 102, fig. 1).

[085] En una realización de la membrana semipermeable como un obturador, la membrana semipermeable 116 puede incluir una porción más grande 116a que actúa como un miembro de detención que se acopla al extremo distal 118 del depósito 102. La superficie externa 116b de la membrana semipermeable 116 puede tener salientes 116c que se acoplan a la pared 126 del depósito 102, fijando así la membrana semipermeable 116 al depósito 102 y permitiendo que se forme un sello entre el depósito 102 y la membrana semipermeable 116. La pared 126 del depósito 102 también puede incluir entrantes que se acoplan con los salientes 116c de la membrana semipermeable 116. La membrana semipermeable 116 actúa como una válvula de un solo sentido, permitiendo el flujo hacia la cámara 110 desde un entorno con fluidos externos a la vez que se evita que salga flujo de la cámara 110 hacia el entorno con fluidos externos.

[086] Los materiales semipermeables adecuados para la membrana semipermeable (p. ej., 116, fig. 1) son aquellos que pueden adaptarse a la forma del lumen (p. ej., 104, fig. 1) del depósito (p. ej., 102, fig. 1) al mojarlos. Preferiblemente, estos materiales también se pueden adherir a la pared (p. ej., 126, fig. 1) del depósito (p. ej., 102, fig. 1) al mojarlos, proporcionando o manteniendo así un sello entre la pared (p. ej., 126, fig. 1) y la membrana semipermeable (p. ej., 116, fig. 1). Típicamente estos materiales semipermeables son materiales poliméricos, que se

pueden seleccionar en base a la permeabilidad de la membrana y los requisitos de configuración del sistema. Ejemplos de materiales semipermeables adecuados incluyen, pero no se limitan a, materiales celulósicos plastificados; polimetil metacrilatos mejorados (PMMA) tales como hidroxietilmetacrilato (HEMA); y materiales elastoméricos tales como poliuretanos y poliamidas, copolímeros poliéter-poliamina, copoliésteres termoplásticos; y similares.

[087] Generalmente los intervalos de permeabilidad de la membrana del material polimérico se seleccionan para proporcionar el flujo de entrada adecuado de disolución acuosa al lumen del sistema de liberación osmótica de forma que el agente osmótico se expande a una velocidad determinada para proporcionar la liberación de un agente activo a una velocidad deseada durante un periodo de tiempo seleccionado. La tabla 1 presente ejemplos de intervalos de permeabilidad al agua para membranas para un sistema de liberación osmótica con un volumen nominal de 150 µl.

[088]

Tabla 1

Duración del sistema [meses]	1	3	6	12
Permeabilidad al agua [µl/día]	4,5 – 5,5	1,4 – 1,7	0,8 – 0,9	0,37 – 0,40

[089] El material de la membrana semipermeable se selecciona típicamente en base a, por ejemplo, el porcentaje de absorción de agua en equilibrio del material polimérico y/o la velocidad de permeabilidad dinámica al agua del material polimérico.

[090] En una realización de la presente invención, la membrana semipermeable es un poliuretano de base poliéter alifático que tiene una absorción nominal de agua en equilibrio del 33 %. El poliuretano termoplástico puede ser moldeado por inyección para formar una membrana con cuatro salientes con púas concéntricas y una porción más grande (p. ej., 116a, fig. 1) que actúa como un miembro de detención.

3.3.0 Agente osmótico

[091] La formulación de agentes osmóticos (o agente hinchable en agua) (p. ej., en la cámara 110, fig. 1) es preferiblemente una formulación que tolerable por los tejidos cuya elevada presión osmótica y elevada solubilidad impulsan el agente activo durante un largo periodo de tiempo a la vez que permanece en una disolución saturada en el agua admitida por la membrana semipermeable. El agente osmótico se selecciona preferiblemente para que sea tolerado por el tejido subcutáneo, al menos a las velocidades de bombeo y concentraciones hipotéticamente resultantes para permitir una dispensación inadvertida desde los dispositivos implantados que se dejan en el paciente durante más tiempo que el periodo de la etiqueta. En realizaciones preferidas, el agente osmótico no se difunde o permea a través de la unidad de pistón en cantidad apreciable (p. ej., inferior a aproximadamente el 10 %, más preferiblemente inferior a aproximadamente el 8 %, más preferiblemente inferior a aproximadamente el 6 %) en condiciones normales de funcionamiento.

[092] La formulación de agentes osmóticos puede estar, por ejemplo, en forma de comprimidos como se muestra en 114, fig. 1. Se pueden usar uno o más de tales comprimidos. Como alternativa, la formulación de agentes osmóticos puede tener otra forma, textura, densidad o consistencia. Por ejemplo, la formulación de agentes osmóticos puede ser una pasta, un comprimido, un material moldeado o extruido, un polvo o forma granular u otra forma conocida en la materia. La formulación de agentes osmóticos puede incluir uno o más polímeros osmóticos. Un polímero osmótico es un polímero hidrófilo que puede embeber fluidos acuosos (tales como fluidos biológicos y agua) y, al embeber fluidos acuosos, se expande hasta un estado de equilibrio y retiene una porción significativa del fluido embebido. Un polímero osmótico se puede expandir hasta un grado muy elevado, por ejemplo, de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 veces su volumen inicial. Un polímero osmótico puede ser reticulado o no. Polímeros osmóticos preferidos son polímeros hidrófilos que están ligeramente reticulados, tales como reticulaciones que se forman con enlaces covalentes o iónicos o regiones cristalinas de residuos tras el hinchado. Los polímeros osmóticos pueden ser, por ejemplo, de origen vegetal, animal o sintético.

[093] Ejemplos de polímeros osmóticos adecuados para uso en la formulación de agentes osmóticos (p. ej., 114, fig. 1) incluyen, pero no se limitan a, poli (hidroxi-alkil metacrilato) con un peso molecular de 30.000 a 5.000.000; polivinilpirrolidona (PVP) con un peso molecular de 10.000 a 360.000; hidrogeles aniónicos y catiónicos; complejos polielectrolíticos; alcohol de polivinilo con pocos residuos acetato, reticulado con glioxal, formaldehído o glutaraldehído y con un grado de polimerización de 200 a 30.000; una mezcla de metil celulosa, agar y carboximetil celulosa reticulados; una mezcla de hidroxipropil metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio; una mezcla de hidroxipropil etilcelulosa y carboximetil celulosa de sodio; carboximetilcelulosa de sodio; carboximetilcelulosa de potasio; un copolímero no hidrosoluble e hinchable en agua formado a partir de una dispersión de copolímero finamente dividido de anhídrido maléico con estireno, etileno, propileno, butileno o isobutileno reticulado con de 0,001 a aproximadamente 0,5 moles de agente de reticulación saturado por mol de anhídrido maléico por copolímero; polímeros hinchables en agua de N-vinil lactamas; gel de polioxietileno-polioxipropileno; gel de copolímero

en bloques de polioxibutileno-polietileno; goma garrofn; gel poliacrílico; gel de poliéster; gel de poliuria; gel de poliéter; gel de poliamida; geles de polipéptidos; geles de poliaminoácidos; gel policelulósico; gel de poligoma; e hidrogeles inicialmente secos que embeben y absorben agua que penetra en el hidrogel vítreo y disminuye su temperatura vítrea.

5 **[094]** Otros ejemplos de polímeros osmóticos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: polímeros que forman hidrogeles tales como CARBOPOL® (Noveon, Inc., Cleveland OH), carboxipolímero ácido, un polímero de acrílico y reticulado con una polialil sacarosa, también conocido como polímero de carboxipolimetileno y carboxivinilo que tiene un peso molecular de 250.000 a 4.000.000; poliácridamidas cynamer; polímeros de indeno-anhídrido maléico hinchables en agua reticulados; GOOD-RITE® (Noveon, Inc., Cleveland OH) ácido poliacrílico con un peso molecular de 80.000 a 200.000; POLYOX® (Union Carbide Chemicals & Plastics Technology Corporation, Danbury CT) polímero de óxido de polietileno con un peso molecular de 100.000 a 5.000.000 y superior; copolímeros con injertos de almidón; polímero de acrilato polisacáridos compuestos por unidades glucosa condensadas tales como poliglurano reticulado con diésteres; y similares.

15 **[095]** La formulación de agentes osmóticos puede incluir un soluto osmótico eficaz bien además de o bien en lugar del polímero osmótico descrito anteriormente. Solutos osmóticos eficaces incluyen compuestos inorgánicos y orgánicos que pueden exhibir un gradiente de presión osmótica a través de la membrana semipermeable cuando el sistema de liberación osmótica se coloca en un entorno con fluidos. Un soluto osmótico eficaz en la formulación de agentes osmóticos (p. ej., 114, fig. 1) embebe fluido hacia la cámara (p. ej., 110, fig. 1) a través de la membrana semipermeable (p. ej., 116, fig. 1), haciendo así que haya presión de fluido disponible para desplazar la unidad de pistón (p. ej., 200, fig. 1) y empujar la formulación de agentes activos (p. ej., 112, fig. 1) a través del orificio de liberación (p. ej., 124, fig. 1) mediante el modulador de flujo (p. ej., 120, fig. 1). Solutos osmóticos eficaces u osmagentes (es decir, las especies no volátiles que son solubles en agua y crean el gradiente osmótico que impulsa el flujo de entrada de agua) útiles en la formulación de agentes osmóticos incluyen, pero no se limitan a, sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de sodio, sulfato de potasio, sulfato de sodio, sulfato de litio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, d-manitol, urea, inositol, succinato de magnesio, ácido tartárico, inositol, carbohidratos y diversos monosacáridos, oligosacáridos y polisacáridos tales como sacarosa, glucosa, lactosa, fructosa, rafinosa y dextrano, así como mezclas de cualquiera de estas diversas especies.

30 **[096]** Agentes osmóticos tales como cloruro de sodio (NaCl) con los adecuados agentes de formación de comprimidos (lubricantes y ligantes; p. ej., ligantes celulósicos y de povidona) y agentes de modificación de la viscosidad, tales como carboximetilcelulosa de sodio o poliácridato de sodio, son ejemplos de agentes osmóticos preferidos. Otros agentes osmóticos útiles como el agente hinchable en agua incluyen osmopolímeros y osmagentes y se describen, por ejemplo, en la patente de EEUU nº 5.413.572. Se puede añadir un aditivo o relleno líquido o en gel a la cámara 20 para no dejar entrar aire desde los espacios en torno al motor osmótico. No dejar entrar aire en los dispositivos generalmente significa que las tasas de liberación se verán menos afectadas por los cambios de presión nominal externa (p. ej., aproximadamente +/- 7 p.s.i. (+/- 5 a.t.m.)).

40 **[097]** Un comprimido osmótico es un agente osmótico que es un agente que atrae fluido que se usa para impulsar el flujo del agente activo. El agente osmótico puede ser un osmagente, u osmopolímero o una mezcla de ambos. Las especies que entran en la categoría de osmagente (es decir, las especies no volátiles que son solubles en agua y crean el gradiente osmótico que impulsa el flujo de entrada de agua) varían mucho. Ejemplos de tales osmagentes son muy conocidos en la materia e incluyen los enumerados en el presente documento anteriormente. El agente osmótico 114 en la fig. 1 se ilustra como comprimidos osmóticos. Los comprimidos osmóticos pueden, por ejemplo, comprender cloruro de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona (PVP), estearato de magnesio y agua para su inyección.

45 **[098]** El agente osmótico se puede fabricar mediante diversa técnicas, muchas de las cuales son conocidas en la materia (véanse, p. ej., las patentes de EEUU nº 6.923.800 y 6.287.295). En una técnica de este tipo, un agente osmóticamente activo se prepara como formulaciones sólidas o semi-sólidas y se comprimen hasta obtener pastillas o comprimidos cuyas dimensiones son ligeramente menores que las dimensiones internas de las cámaras respectivas que ocuparán en el interior de la carcasa. Dependiendo de la naturaleza de los materiales usados, el agente y otros ingredientes sólidos que se pueden incluir se pueden procesar antes de la formación de las pastillas mediante procedimientos tales como trituración con bolas, calandrado, agitación o trituración con rodillos para lograr un tamaño de partícula fino y mezclas bastante uniformes de cada ingrediente. La carcasa para comprimir el agente osmótico en forma de comprimidos o pastillas se puede formar a partir de un material de formación de paredes mediante el uso de un molde, con los materiales aplicados bien sobre el molde o bien dentro del molde, dependiendo de la configuración del molde.

55 **3.4.0 Agente activo**

[099] la formulación de agentes activos (p. ej., 112, fig. 1) puede comprender uno o más agentes activos. El agente activo puede ser cualquier sustancia fisiológica o farmacológicamente activa, especialmente las que son conocidas por ser liberadas al cuerpo de un humano o un animal, tales como medicamentos, vitaminas, nutrientes o similares. Agentes activos que pueden ser liberados por el sistema de liberación osmótica de la presente invención

incluyen, pero no se limitan a, fármacos que actúan en los nervios periféricos, receptores adrenérgicos, receptores colinérgicos, los músculos esqueléticos, el sistema cardiovascular, músculos lisos, el sistema circulatorio sanguíneo, sitios sinápticos, sitios de unión neuroefectores, sistema endocrino y hormonal, el sistema inmunológico, el sistema reproductor, el sistema esquelético, sistemas autacoides, los sistemas digestivo y excretor, el sistema histamínico o el sistema nervioso central. Además, agentes activos que pueden ser liberados por el sistema de liberación osmótica de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes activos usados para el tratamiento de enfermedades infecciosas, dolor crónico, diabetes, trastornos auto-inmunes, trastornos endocrinos, trastornos metabólicos y trastornos reumatológicos.

[0100] Agentes activos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: péptidos, proteínas, polipéptidos (p. ej., enzimas, hormonas, citoquinas), polinucleótidos, nucleoproteínas, polisacáridos, glicoproteínas, lipoproteínas, esteroides, analgésicos, anestésicos locales, agentes antibióticos, corticoesteroides anti-inflamatorios, fármacos oculares, otras moléculas pequeñas de uso farmacéutico (p. ej., ribavirina), o análogos sintéticos de estas especies, así como mezclas de las mismas. Agentes activos preferidos incluyen macromoléculas (p. ej., péptidos, proteínas o polipéptidos) o agentes activos que sean muy potentes.

[0101] Los dispositivos osmóticos de la invención se pueden usar para liberar una gran variedad de agentes activos. Estos agentes incluyen, pero no se limitan a, proteínas peptídicas farmacológicamente activas, polipéptidos, genes, productos genéticos, otros agentes de terapia genética u otras moléculas pequeñas. Los polipéptidos pueden incluir, pero no se limitan a, los siguientes: hormona del crecimiento; somatostatina; somatropina, somatotropina, análogos de somatotropina, somatomedina-C, somatotropina más un aminoácido, somatotropina más una proteína; hormona folículo-estimulante; hormona luteinizante, hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), análogos de la LHRH tales como leuprolida, nafarelina y goserelina, agonistas o antagonistas de la LHRH; factor liberador de la hormona del crecimiento; calcitonina; colchicina; hormona de liberación gonadotrópica; gonadotropinas tales como gonadotropina coriónica; oxitocina, octreotida; vasopresina; hormona adrenocorticotrópica; factor de crecimiento epidérmico; factor de crecimiento fibroblástico; factor de crecimiento derivado de las plaquetas; factor de crecimiento transformante; factor de crecimiento nervioso; prolactina; cosintropina; polipéptidos lipresina tal como la hormona liberadora de tirotrina; hormona estimulante tiroidea; secretina; pancreozimina; encefalina; glucagón; agentes endocrinos secretados internamente y distribuidos por medio del torrente sanguíneo; o similares.

[0102] Agentes activos adicionales se pueden liberar incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: alfa antitripsina; factor VII; factor IX y otros factores de coagulación; insulina; hormonas péptidas; hormona estimulante adreno cortical; hormona estimulante tiroidea y otras hormonas pituitarias; eritropoyetina; factores del crecimiento tales como el factor estimulante de colonias de granulocitos, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, factor del crecimiento tipo insulina 1; activador plasminogénico tisular; CD4; 1-deamino-8-D-arginina vasopresina; antagonista del receptor de interleucina-1; factor de necrosis tumoral; receptor del factor de necrosis tumoral; proteínas supresoras tumorales; enzimas pancreáticas; lactasa; citoquinas, incluyendo linfoquinas, quimioquinas o interleucinas tales como interleucina-1, interleucina-2; proteínas citotóxicas; dismutasa superóxido; agentes endocrinos secretados internamente y distribuidos en un animal por medio del torrente sanguíneo; anticuerpos recombinantes, fragmentos de anticuerpos, anticuerpos humanizados, anticuerpos de cadena simple, anticuerpos monoclonales; avímeros; o similares.

[0103] Además, los agentes activos que se pueden administrar incluyen compuestos inorgánicos y orgánicos sin limitación incluyendo aquellos compuestos que se transportan a través de un vaso. Ejemplos de agentes activos que se pueden usar para poner en práctica la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: hipnóticos y sedantes tales como pentobarbital de sodio, fenobarbital, secobarbital, tiopental, amidas y ureas ejemplificadas por dietilisovaleramida y alfa-bromoisovaleril urea, uretanos o disulfanos; hipnóticos heterocíclicos tales como dioxopiperidinas y glutarimidias; antidepresivos tales como isocarboxazida, nialamida, fenelzina, imipramina, tranilcipromina, pargilina; tranquilizantes tales como clorpromazina, promazina, flufenazina reserpina, deserpidina, meprobamato, benzodiacepinas tales como clordiazepóxido; anticonvulsivos tales como primidona, difenilhidantoína, etiltoína, feneturida, etosuximida; relajantes musculares y agentes anti-parkinson tales como mefenesina, metocarbomal, trihexilfenidilo, biperideno, levo-dopa, también conocida como L-dopa y L-beta-3-4-dihidroxi-fenilalanina; analgésicos tales como morfina, codeína, meperidina, nalorfina; agentes antipiréticos y anti-inflamatorios tales como aspirina, salicilamida, salicilamida de sodio, naproxina, ibuprofeno; anestésicos locales tales como procaína, lidocaína, naepaína, piperocaína, tetracaína, dibucano; agentes antiespasmódicos y antiúlceras tales como atropina, escopolamina, metsopolamina, oxifenonio, papaverina, prostaglandinas tales como PGE₁, PGE₂, PGF_{1alfa}, PGF_{2alfa}, PGA; anti-microbianos tales como penicilina, tetraciclina, oxitetraciclina, clorotetraciclina, cloramfenicol, sulfonamidas, tetraciclina, bacitracina, clorotetraciclina, eritromicina; anti-maláricos tales como 4-aminoquinolinas, 8-aminoquinolinas y pirimetamina; agentes hormonales tales como prednisolona, cortisona, cortisol y triamcinolona, esteroides androgénicos (por ejemplo, metilttestosterona, fluoxmesterona), esteroides estrogénicos (por ejemplo, 17-betaestradiol y tinil estradiol), esteroides progestacionales (por ejemplo, acetato de 17-alfa-hidroxiprogesterona, 19-norprogesterona, noretindrona); fármacos simpatomiméticos tales como epinefrina, anfetamina, efedrina, norepinefrina; fármacos cardiovasculares tales como procainamida, nitrato de amilo, nitroglicerina, dipiridamol, nitrato de sodio, nitrato de manitol; diuréticos tales como acetazolamida, clorotiazida, flumetiazida; agentes antiparasitarios tales como hidroxinaftoato de befenio, diclorofeno, enitabas, dapsona; agentes

neoplásicos tales como mecloroetamina, mostaza de uracilo, 5-fluorouracilo, 6-tioguanina y procarbazona; fármacos hipoglucémicos tales como compuestos relacionados con la insulina (por ejemplo, suspensión de isofano insulina, suspensión de protamina cinc insulina, globina cinc insulina, suspensión ampliada de insulina cinc) tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, clorpropamida; agentes nutricionales tales como vitaminas, aminoácidos esenciales y grasas esenciales; fármacos oculares tales como base de pilocarpina, clorhidrato de pilocarpina, nitrato de pilocarpina; fármacos antiviricos tales como fumarato de disoproxilolol, aciclovir, cidofovir, docosanol, famciclovir, formivirsen, foscarnet, ganciclovir, idoxuridina, penciclovir, trifluridina, tromantadina, valaciclovir, valganciclovir, vidarabina, amantadina, arbidol, oseltamivir, peramivir, rimantadina, zanamivir, abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina, tenofovir, efavirenz, delavirdina, nevirapina, lovirida, amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir, enfuvirtida, adefovir, fomivirsen, imiquimod, inosina, podofilotoxina, ribavirina, viraamidina, viraamidina, bloqueantes de fusión específicamente dirigidos a proteínas con superficie vírica o receptores víricos (por ejemplo, inhibidor gp-41 (T-20), inhibidor CCR-5); anti-eméticos tales como escopolamina, dimenhidrinato); idoxuridina, hidrocortisona, eserina, fosfolina, yoduro, así como otros agentes activos beneficiosos.

[0104] Numerosos péptidos, proteínas o polipéptidos que son útiles para poner en práctica la presente invención se describen en el presente documento. Además de los péptidos, proteínas o polipéptidos descritos, también son conocidas por un experto en la materia modificaciones de éstos péptidos, proteínas o polipéptidos y se pueden usar para poner en práctica la presente invención, con la orientación presentada en el presente documento. Estas modificaciones incluyen, pero no se limitan a, análogos de aminoácidos, miméticos de aminoácidos, polipéptidos análogos o polipéptidos derivados. Además, los agentes activos desvelados en el presente documento se pueden formular de forma individual o en combinación (p. ej., mezclas).

[0105] Algunas realizaciones de la presente invención comprenden el uso de péptidos interferón (p. ej., alfa, beta, delta, gamma, lambda, omega o tau interferón, así como análogos o derivados de los mismos tales como formas pegiladas; véase, por ejemplo, *The Interferons: Characterization and Application*, de Anthony Meager (Editor), Wiley-VCH (Mayo 1, 2006)) u hormonas peptídicas para el tratamiento de la diabetes y dolencias relacionadas con la diabetes (p. ej., péptidos insulínotropicos tales como proteínas tipo glucagón (tal como la GLP-1), así como análogos y derivados de los mismos, o exendinas (tales como exendina-4), así como análogos y derivados de las mismas).

[0106] La GLP-1 (incluyendo tres formas del péptido, GLP-1(1-37), GLP-1(7-37) y GLP-1(7-36)amida, así como análogos de la GLP-1) han demostrado que estimulan la secreción de insulina (es decir, es insulínotrópica), lo cual induce la captación de glucosa por parte de las células y tiene como resultado una disminución de los niveles de glucosa en suero (véase, p. ej., Mojsos, S., *Int. J. Peptide Protein Research*, 40: 333 – 343 (1992)).

[0107] Numerosos derivados y análogos de la GLP-1 que han demostrado una acción insulínotrópica son conocidos en la materia (véanse, p. ej., las patentes de EEUU nº 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 facilidad de referencia en el presente documento, la familia de derivados y análogos de la GLP-1 que tienen actividad insulínotrópica se denomina conjuntamente GLP-1.

[0108] Las exendinas son péptidos que se aislaron 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 EEUU nº 5.424.286). Las exendinas tienen algo de similitud de secuencia con varios miembros de la familia de péptidos tipo glucagón, presentando la mayor homología, el 53 %, con la GLP-1(7-36)amida (Goke, y col., *J. Biol. Chem.*, 268: 19650 – 55 (1993)).

[0109] La exendina-4 actúa en los receptores de GLP-1 de las células beta-TC1 secretoras de insulina, células acinares dispersadas del páncreas de cobayas y 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 insulínótropicas, se ha propuesto el uso de exendina-3 y exendina-4 para el tratamiento de la diabetes mellitus y la prevención de hiperglicemia (véase, p. ej., la patente de EEUU nº 5.424.286).

[0110] La exendina-4 tiene propiedades similares a la GLP-1 porque, por ejemplo, regula el vaciamiento gástrico, la secreción de insulina, la ingesta de alimentos y la secreción de glucagón.

[0111] Numerosos derivados y análogos de la exendina-4 (incluyendo, p. ej., agonistas de la exendina-4) que han demostrado una acción insulínotrópica son conocidos en la materia (véanse, p. ej., las patentes de EEUU nº 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). Por consiguiente, para facilidad de referencia

en el presente documento, la familia de derivados y análogos de la exendina-4 que tienen actividad insulínica se denomina conjuntamente exendina-4.

[0112] Los agentes activos también pueden presentarse en diversas formas incluyendo, pero sin limitarse a, las siguientes: moléculas no cargadas; componentes de complejos moleculares; y sales farmacológicamente aceptables tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, lauratos, palmatos, fosfato, borato, acetato, maleato, tartrato, oleatos o salicilatos. Para fármacos ácidos, se pueden emplear sales de metales, aminas o cationes orgánicos, por ejemplo, amonio cuaternario. Además, también se pueden usar en el presente documento los derivados simples del fármaco, tales como ésteres, éteres, amidas y similares, que tengan características de solubilidad adecuadas para el propósito de la invención. El fármaco u otra formulación dentro del depósito del dispositivo osmótico puede presentar diversas formas conocidas en la materia tales como disolución, dispersión, pasta, crema, partícula, gránulo, comprimido, emulsiones, suspensiones, polvos y similares. Además de uno o más agentes activos, la formulación de agentes activos puede incluir, opcionalmente, portadores y/o ingredientes adicionales farmacéuticamente aceptables tales como antioxidantes, agentes estabilizantes, tampones y potenciadores de la permeación.

[0113] Los agentes anteriores son útiles para el tratamiento de diversas dolencias incluyendo, pero sin limitarse a, hemofilia y otros trastornos sanguíneos, trastornos del crecimiento, diabetes, leucemia, hepatitis, fallo renal, infección bacteriana, infección vírica (p. ej., infección por VIH, VHC, etc.), enfermedades hereditarias tales como deficiencia de cerrosidasa y deficiencia de adenosina deaminasa, hipertensión, shock séptico, enfermedades autoinmunes (p. ej., enfermedad de Graves, lupus sistémico eritematoso y artritis reumática), shock emocional y trastornos consuntivos, fibrosis quística, intolerancia a la lactosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, cánceres gastrointestinal y de otros tipos.

[0114] La cantidad de agente activo o beneficioso empleada en el dispositivo de liberación de la invención es la cantidad necesaria para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente para lograr el resultado terapéutico deseado en el lugar de liberación. En la práctica, esto variará dependiendo de variables tales como, por ejemplo, el agente concreto, el lugar de liberación, la gravedad de la dolencia y el efecto terapéutico deseado. Agentes beneficiosos y sus cantidades de unidades de dosificación son conocidos de la técnica anterior en los documentos Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11ª Ed., (2005), McGraw Hill; Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed., (1995), Mack Publishing Co.; y Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 1.00 edición (2005), Lippincott Williams & Wilkins. Típicamente, para un sistema de liberación osmótica, el volumen de la cámara que comprende la formulación de agentes activos (p. ej., cámara 108, fig. 1) es de entre aproximadamente 100 µl y aproximadamente 1000 µl, más preferiblemente de entre aproximadamente 140 µl y aproximadamente 200 µl. En una realización, el volumen de la cámara que comprende la formulación de agentes activos es de aproximadamente 150 µl.

[0115] Según un aspecto, la presente invención proporciona una formulación de agentes activos de un interferón (p. ej., alfa, beta, delta, gamma, lambda, omega o tau interferón), por ejemplo, una formulación en suspensión que comprende una formulación de partículas que comprende omega interferón y un vehículo de suspensión como se describe, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente de EEUU publicada nº 2006-0263433 y 2006-0251618. El vehículo de suspensión típicamente comprende un vehículo mono fase no acuoso que incluye uno o más polímeros y uno o más disolventes. El vehículo preferiblemente exhibe características de fluido viscoso. El componente peptídico comprende el péptido interferón en una formulación de partículas que es dispersada en el vehículo. Típicamente, la formulación de partículas incluye un componente estabilizante que comprende uno o más componentes estabilizantes seleccionados del grupo constituido por carbohidratos, antioxidantes, aminoácidos, tampones y compuestos inorgánicos.

3.4.1 Formulaciones de partículas

[0116] Las formulaciones de partículas usadas para poner en práctica la invención son preferiblemente estables química y físicamente durante al menos aproximadamente 1 mes, más preferiblemente al menos aproximadamente 3 meses, más preferiblemente al menos aproximadamente 6 meses e incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 12 meses, a la temperatura de liberación. La temperatura de liberación es típicamente la temperatura corporal humana normal, por ejemplo, aproximadamente 37 °C, o ligeramente superior, por ejemplo aproximadamente 40 °C. Además, las formulaciones de partículas de la presente invención son preferiblemente estables química y físicamente durante al menos aproximadamente 3 meses, más preferiblemente al menos aproximadamente 6 meses, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 12 meses, a la temperatura de almacenamiento. Ejemplos de temperaturas de almacenamiento incluyen la temperatura de refrigeración, por ejemplo, aproximadamente 5 °C, o temperatura ambiente, por ejemplo, aproximadamente 25 °C.

[0117] Una formulación de partículas se puede considerar químicamente estable si se forma menos de aproximadamente el 25 %, preferiblemente menos de aproximadamente el 20 %, más preferiblemente menos de aproximadamente el 15 %, más preferiblemente menos de aproximadamente el 10 % y, más preferiblemente, menos de aproximadamente el 5 % de productos de descomposición de las partículas de péptidos después de

aproximadamente 3 meses, preferiblemente después de aproximadamente 6 meses, preferiblemente después de aproximadamente 12 meses a la temperatura de liberación y después de aproximadamente 6 meses, después de aproximadamente 12 meses y, preferiblemente, después de aproximadamente 12 meses a la temperatura de almacenamiento.

5 **[0118]** Una formulación de partículas se puede considerar físicamente estable si se forma menos de aproximadamente el 10 %, preferiblemente menos de aproximadamente el 5 %, más preferiblemente menos de aproximadamente el 3 %, más preferiblemente menos de aproximadamente el 1 % de agregados de partículas de péptidos después de aproximadamente 3 meses, preferiblemente después de aproximadamente 6 meses a la temperatura de liberación y aproximadamente 6 meses, preferiblemente aproximadamente 12 meses, a la temperatura de almacenamiento. Otro criterio para demostrar que una formulación de partículas se considera físicamente estable es que el estado sólido de la partícula pueda permanecer esencialmente igual o básicamente similar (por ejemplo, la partícula no muestra una transición de fases de amorfa a cristalina o un intercambio entre estados polimórficos) durante un periodo de tiempo seleccionado (p. ej., después de aproximadamente 3 meses, preferiblemente después de aproximadamente 6 meses, preferiblemente después de aproximadamente 12 meses a la temperatura de liberación y después de aproximadamente 6 meses, preferiblemente después de aproximadamente 12 meses y, más preferiblemente, después de aproximadamente 24 meses a la temperatura de almacenamiento).

20 **[0119]** Para conservar la estabilidad de las proteínas, generalmente se mantiene una disolución de proteínas en estado congelado y liofilizado o secada por pulverización hasta un estado sólido. La Tg (temperatura de transición vítrea) puede ser un factor a considerar para lograr composiciones estables de proteína. Sin pretender quedar ligado a ninguna teoría concreta, la teoría de formación de un sólido amorfo con elevada Tg para estabilizar péptidos, polipéptidos o proteínas se ha usado en la industria farmacéutica. Generalmente, si un sólido amorfo tiene una Tg más elevada, tal como 100 °C, los productos de las proteínas no tendrán movilidad cuando se almacenan a temperatura ambiente o incluso a 40 °C debido a que la temperatura de almacenamiento es inferior a la Tg. Los cálculos usando información molecular han demostrado que si una temperatura de transición vítrea está por encima de una temperatura de almacenamiento de 50 °C hay cero movilidad para las moléculas. La no movilidad de las moléculas está correlacionada con que no haya problemas de inestabilidad. La Tg también depende del nivel de humedad en la formulación del producto. Generalmente, cuanto más humedad, menor será la Tg de la composición.

30 **[0120]** Por consiguiente, en algunos aspectos de la presente invención, se pueden incluir excipientes con Tg más elevada en la formulación de proteínas para mejorar la estabilidad, por ejemplo, sacarosa (Tg = 75 °C) y trehalosa (Tg = 110 °C). Preferiblemente, las formulaciones de partículas se pueden formar como partículas usando procedimientos tales como secado por pulverización, liofilización, desecación, secado por congelación, trituración, granulación, creación de gotas por ultrasonidos, cristalización, precipitación u otras técnicas disponibles en la materia para formar partículas a partir de una mezcla de componentes. Las partículas son, preferiblemente, de forma y tamaño básicamente uniformes.

40 **[0121]** Un procedimiento de secado por pulverización típico puede incluir, por ejemplo, cargar una disolución en espray que contiene un péptido, por ejemplo, omega interferón, y excipientes estabilizantes en una cámara para muestras. La cámara para muestras típicamente se mantiene a una temperatura deseada, por ejemplo, de refrigeración a temperatura ambiente. La refrigeración generalmente favorece la estabilidad de la proteína. Una bomba de alimentación pulveriza la disolución en espray a un atomizador de boquilla. Al mismo tiempo, un gas atomizado (típicamente aire, nitrógeno o gas inerte) se dirige a la salida del atomizador de boquilla para formar una niebla de pequeñas gotas de la disolución en espray. La niebla de pequeñas gotas se pone inmediatamente en contacto con un gas de secado en una cámara de secado. El gas de secado elimina el disolvente de las pequeñas gotas y transporta las partículas a una cámara de recogida. En el secado por pulverización, los factores que pueden afectar al rendimiento incluyen, pero no se limitan a, cargas localizadas en las partículas (que pueden favorecer la adhesión de las partículas al dispositivo de secado por pulverización) y la aerodinámica de las partículas (que puede hacer difícil recoger las partículas). En general, el rendimiento del procedimiento de secado por pulverización depende en parte de la formulación de partículas.

50 **[0122]** Las partículas se dimensionan de forma que se pueden liberar mediante un sistema de liberación osmótica de la presente invención. Un tamaño y forma uniformes de las partículas típicamente ayuda a proporcionar una tasa de liberación sistemática y uniforme desde un sistema de liberación de este tipo; sin embargo, una preparación de partículas que tenga un perfil de distribución del tamaño de partícula no normal también se puede usar. Por ejemplo, en un sistema de liberación osmótica como se describe en el presente documento que tiene un orificio de liberación 124 de la fig. 1, el tamaño de las partículas es inferior a aproximadamente el 30 %, preferiblemente es inferior a aproximadamente el 20 %, preferiblemente es inferior a aproximadamente el 10 % y, más preferiblemente, inferior a aproximadamente el 5 % del diámetro del orificio de liberación.

60 **[0123]** En una realización preferida, cuando las partículas se incorporan a un vehículo de suspensión no se depositan en menos de aproximadamente 3 meses a la temperatura de liberación. En términos generales, las partículas menores tienden a tener una velocidad de deposición inferior en vehículos de suspensión viscosos que las partículas mayores. Por consiguiente, típicamente son deseables partículas de tamaño de micro- a nanométrico. En

una realización de la formulación de partículas para uso con un sistema de liberación osmótica, en el cual el diámetro del orificio de liberación del implante está en un intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 mm, los tamaños de partícula pueden ser preferiblemente inferiores a aproximadamente 50 micrómetros, más preferiblemente inferiores a aproximadamente 10 micrómetros, más preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 micrómetros. En una realización, el orificio es de aproximadamente 0,25 mm (250 μm) y el tamaño de partícula es de aproximadamente 3 – 5 μm .

[0124] En una realización, una formulación de partículas de la presente invención comprende uno o más péptidos de interferón (p. ej., alfa, beta, delta, gamma, lambda, omega o tau interferón), uno o más estabilizantes y, opcionalmente, un tampón. Los estabilizantes pueden ser, por ejemplo, carbohidrato, antioxidante, aminoácido, tampón o compuesto inorgánico. Las cantidades de estabilizantes y tampón en la formulación de partículas se pueden determinar experimentalmente en base a las actividades de los estabilizantes y tampones y las características deseadas de la formulación. Típicamente, la cantidad de carbohidrato en la formulación se determina en relación con la agregación. En general, el nivel de carbohidrato no debe ser demasiado elevado para evitar favorecer el crecimiento de cristales en presencia de agua debido al exceso de carbohidrato no ligado al péptido. Típicamente, la cantidad de antioxidante en la formulación se determina en relación con la oxidación, mientras que la cantidad de aminoácido en la formulación se determina en relación con la oxidación y/o formabilidad de partículas durante el secado por pulverización. Típicamente, la cantidad de tampón en la formulación se determina en relación con el pre-procesado, en relación con la estabilidad y formabilidad de partículas durante el secado por pulverización. El tampón puede ser necesario para estabilizar el péptido durante el procesado, p. ej., preparación de la disolución y secado por pulverización, cuando todos los excipientes están solubilizados.

[0125] Ejemplos de carbohidratos que se pueden incluir en la formulación de partículas incluyen, pero no se limitan a, monosacáridos (p. ej., fructosa, maltosa, galactosa, glucosa, D-manosa y sorbosa), disacáridos (p. ej., lactosa, sacarosa, trehalosa y celobiosa), polisacáridos (p. ej., rafinosa, melecitosa, maltodextrinas, dextranos y almidones) y alditoles (polioles acíclicos; p. ej., manitol, xilitol, maltitol, lactitol, xilitol sorbitol, piranosil sorbitol y mioinsitol). Carbohidratos preferidos incluyen azúcares no reductores y sacarosa, trehalosa y rafinosa.

[0126] Ejemplos de antioxidantes que se pueden incluir en la formulación de partículas incluyen, pero no se limitan a, metionina, ácido ascórbico, tiosulfato de sodio, catalasa, platino, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido cítrico, cisteínas, tioglicerol, ácido tioglicólico, tiosorbitol, hidroxanisol butilado, hidroxiltolueno butilado y galato de propilo.

[0127] Ejemplos de aminoácidos que se pueden incluir en la formulación de partículas incluyen, pero no se limitan 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. Aminoácidos preferidos incluyen los que se oxidan fácilmente, p. ej., cisteína, metionina y triptófano.

[0128] Ejemplos de tampones que se pueden incluir en la formulación de partículas incluyen, pero no se limitan a, citrato, histidina, succinato, fosfato, maleato, tris, acetato, carbohidrato y gly-gly. Tampones preferidos incluyen citrato, histidina, succinato y tris.

[0129] Ejemplos de compuestos inorgánicos que se pueden incluir en la formulación de partículas incluyen, pero no se limitan a, NaCl, NaSCN, Na₂SO₄, NaHCO₃, KCl, KH₂PO₄, CaCl₂ y MgCl₂.

[0130] Además, la formulación de partículas puede incluir otros excipientes tales como tensioactivos, agentes de carga y sales. Ejemplos de tensioactivos incluyen, pero no se limitan a, Polisorbato 20, Polisorbato 80, PLURONIC® (BASF Corporation, Mount Olive NJ) F68 y docecil sulfato de sodio (SDS). Ejemplos agentes de carga incluyen, pero no se limitan a, manitol y glicina. Ejemplos de sales incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio, cloruro de calcio y cloruro de magnesio.

3.4.2 Formulaciones del vehículo

[0131] Un vehículo de suspensión proporciona un entorno estable en el cual se dispersa una formulación de partículas. El vehículo de suspensión típicamente 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. Las unidades de pistón de la presente invención, como se ha descrito anteriormente en el presente documento, son básicamente impermeables y básicamente resistentes a la percolación cuando se exponen al vehículo, especialmente al disolvente orgánico del vehículo.

[0132] La viscosidad del vehículo de suspensión es típicamente suficiente para evitar que la formulación de partículas se deposite durante su almacenamiento y uso en un procedimiento de liberación, por ejemplo, en el sistema de liberación osmótica. El vehículo de suspensión es biodegradable porque el vehículo de suspensión se desintegra o descompone durante un periodo de tiempo en respuesta a un entorno biológico. La desintegración del vehículo de suspensión se puede producir mediante uno o más procesos de degradación físicos o químicos tales como mediante acción enzimática, oxidación, reducción, hidrolisis (p. ej., proteolisis), desplazamiento (p. ej., 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 otro modo por el cuerpo y tejido circundante del sujeto.

[0133] El disolvente en el cual se disuelve el polímero puede afectar a las características de la formulación en suspensión, tal como el comportamiento de la formulación de partículas de péptidos durante el almacenamiento. Se puede seleccionar un disolvente en combinación con un polímero de forma que el vehículo de suspensión resultante exhiba separación de fases al entrar en contacto con el entorno acuoso. Opcionalmente, el disolvente se puede seleccionar en combinación con el polímero de forma que el vehículo de suspensión resultante exhiba separación de fases al entrar en contacto con el entorno acuoso que tenga menos de aproximadamente el 10 % de agua.

[0134] El disolvente puede ser un disolvente aceptable que no sea miscible con agua. El disolvente también se puede seleccionar de forma que el polímero sea soluble en el disolvente a elevadas concentraciones tales como a concentraciones de polímero superiores a aproximadamente el 30 %. Sin embargo, típicamente el péptido es básicamente insoluble en el disolvente. Ejemplos de disolventes útiles para poner en práctica la presente invención incluyen, pero no se limitan a, alcohol de laurilo, benzoato de bencilo, alcohol de bencilo, lactato de laurilo, decanol (también denominado alcohol de decilo), lactato de etil hexilo y alcoholes alifáticos de cadena larga (C_8 a C_{24}), ésteres o mezclas de los mismos. El disolvente usado en el vehículo de suspensión puede ser "seco", porque tenga un bajo contenido en humedad. Disolventes preferidos para uso en la formulación del vehículo de suspensión incluyen lactato de laurilo, alcohol de laurilo y benzoato de bencilo.

[0135] Disolventes adicionales que pueden ser útiles para poner en práctica la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: aceites vegetales (aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de soja); triglicéridos; glicerina; glicerol; polietileno glicol (p. ej., PEG400); glicofuro; N-metil pirrolidona; polisorbatos (p. ej., polisorbato 20 y polisorbato 80); alfa-tocoferol (p. ej., vitamina E); dimetil sulfóxido; o fluido médico de silicona.

[0136] Ejemplos de polímeros para la formulación de vehículos de suspensión de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, un poliéster (p. ej., ácido poliláctico o ácido polilactico-poliglicólico), pirrolidona (p. ej., polivinilpirrolidona (PVP) con un peso molecular que varíe de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 1.000.000), éster o éter de un alcohol insaturado (p. ej. acetato de vinilo), copolímero en bloque de polioxitileno-polioxiopropileno o mezclas de los mismos. En una realización, el polímero es PVP con un peso molecular de 2.000 a 1.000.000. El polímero usado en el vehículo de suspensión puede incluir uno o más polímeros diferentes o puede incluir diferentes calidades de un único polímero. El polímero usado en el vehículo de suspensión también puede ser "seco" o tener un bajo contenido en humedad.

[0137] En términos generales, un vehículo de suspensión puede variar en su composición en base a las características de comportamiento deseadas. En una realización, el vehículo de suspensión puede comprender de aproximadamente el 25 % en peso a aproximadamente el 80 % en peso de polímero y de aproximadamente el 75 % en peso a aproximadamente el 20 % en peso de disolvente, más preferiblemente del 40 % en peso a aproximadamente el 75 % en peso de polímero y de aproximadamente el 60 % en peso a aproximadamente el 25 % en peso de disolvente. Realizaciones preferidas de un vehículo de suspensión incluyen vehículos formados por polímero y disolvente combinados en las proporciones siguientes: aproximadamente el 75 % en peso de polímero y aproximadamente el 25 % en peso de disolvente; aproximadamente el 60 % en peso de polímero y aproximadamente el 40 % en peso de disolvente; aproximadamente el 55 % en peso de polímero y aproximadamente el 45 % en peso de disolvente; aproximadamente el 50 % en peso de polímero y aproximadamente el 50 % en peso de disolvente; aproximadamente el 45 % en peso de polímero y aproximadamente el 55 % en peso de disolvente; aproximadamente el 40 % en peso de polímero y aproximadamente el 60 % en peso de disolvente; y aproximadamente el 25 % en peso de polímero y aproximadamente el 75 % en peso de disolvente.

[0138] El vehículo de suspensión puede exhibir comportamiento Newtoniano. El vehículo de suspensión se formula típicamente para proporcionar una viscosidad que mantenga una dispersión uniforme de la formulación de partículas durante un periodo predeterminado de tiempo en una formulación en suspensión. Esto ayuda a facilitar la preparación de una formulación en suspensión adaptada para proporcionar una liberación controlada del péptido a una tasa deseada. La viscosidad del vehículo de suspensión puede variar dependiendo de la aplicación deseada, el tamaño y el tipo de formulación de partículas, y la carga de la formulación de partículas en el vehículo de suspensión. La viscosidad del vehículo de suspensión puede ser modificada variando el tipo o cantidad relativa del disolvente o polímero usado.

[0139] El vehículo de suspensión puede tener una viscosidad que varía de aproximadamente 100 poise (10 Pa·s) a aproximadamente 1.000.000 poise (100.000 Pa·s), preferiblemente de aproximadamente 1.000 poise (100 Pa·s) a aproximadamente 100.000 poise (10.000 Pa·s). La viscosidad se puede medir a 37 °C, a una velocidad de deformación de 10^{-4} /s, usando un reómetro de placas paralelas. En una realización, la viscosidad del vehículo de suspensión varía de aproximadamente 5.000 poise (500 Pa·s) a aproximadamente 50.000 poise (5.000 Pa·s). En una realización, el vehículo tiene una viscosidad de aproximadamente 16.700 poise (1670 Pa·s) a 33 °C. En realizaciones preferidas, el intervalo de viscosidad es de entre aproximadamente 12.000 poise (1.200 Pa·s) a aproximadamente 18.000 poise (1.800 Pa·s) a 33 °C.

5 [0140] El vehículo de suspensión puede exhibir separación de fases cuando entra en contacto con el entorno acuoso. Sin embargo, típicamente el vehículo de suspensión básicamente no exhibe separación de fases en función de la temperatura. Por ejemplo, a una temperatura que varía de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 70 °C y tras un ciclado de temperaturas, tal como un ciclado de 4 °C a 37 °C a 4 °C, el vehículo de suspensión típicamente no exhibe separación de fases. En algunas realizaciones de la invención, el vehículo de suspensión exhibe separación de fases cuando entra en contacto con el entorno acuoso que tiene menos de aproximadamente el 10 % de agua.

10 [0141] El vehículo de suspensión puede ser, por ejemplo, preparado combinando el polímero y el disolvente en condiciones de sequedad tales como en una caja seca. El polímero y el disolvente se pueden combinar a una temperatura elevada, por ejemplo, de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C, y dejar que se licúen y formen una única fase. Los ingredientes se pueden mezclar al vacío para eliminar las burbujas de aire producidas por los ingredientes secos. Los ingredientes se pueden combinar usando una mezcladora convencional tal como una cuchilla de doble hélice o mezcladora similar, por ejemplo, ajustada a una velocidad de aproximadamente 40 rpm. Sin embargo, también se pueden usar velocidades mayores para mezclar los ingredientes. Una vez que se ha logrado una disolución líquida de los ingredientes, el vehículo de suspensión se puede enfriar hasta temperatura ambiente. Se puede usar calorimetría diferencial de barrido (DSC) para verificar que el vehículo de suspensión es una única fase. Además, los componentes del vehículo de suspensión (p. ej., el disolvente y/o el polímero) se pueden tratar para disminuir sustancialmente o eliminar sustancialmente los peróxidos.

20 [0142] La formulación de partículas, que comprende un péptido (p. ej., omega interferón), se añade al vehículo de suspensión para formar una formulación en suspensión. La formulación en suspensión se puede preparar dispersando la formulación de partículas en el vehículo de suspensión. El vehículo de suspensión se puede calentar y añadir la formulación de partículas al vehículo de suspensión en condiciones de sequedad. Los ingredientes se pueden mezclar al vacío a una temperatura elevada, tal como de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C. Los ingredientes se pueden mezclar a una velocidad suficiente, tal como de aproximadamente 40 rpm a aproximadamente 120 rpm, y durante una cantidad de tiempo suficiente, por ejemplo, aproximadamente 15 minutos, para lograr una dispersión uniforme de la formulación de partículas en el vehículo de suspensión. La mezcladora puede ser una cuchilla de doble hélice u otra mezcladora adecuada. La mezcla resultante se puede sacar de la mezcladora, cerrar herméticamente en un recipiente cerrado para evitar que el agua contamine la formulación en suspensión y dejar que se enfríe hasta temperatura ambiente antes de su uso adicional, por ejemplo, cargada en un sistema de liberación osmótica.

30 [0143] La formulación en suspensión típicamente tiene un contenido global en humedad inferior a aproximadamente el 10 % en peso, preferiblemente inferior a aproximadamente el 5 % en peso y, más preferiblemente, inferior a aproximadamente el 4 % en peso.

35 [0144] En resumen, los componentes del vehículo de suspensión proporcionan biocompatibilidad con el sujeto en cual se prevé su uso. Los componentes del vehículo de suspensión ofrecen propiedades físico-químicas adecuadas para formar suspensiones estables de, por ejemplo, formulaciones de partículas como polvo seco. Estas propiedades incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: viscosidad de la suspensión; pureza del vehículo; humedad residual del vehículo; densidad del vehículo; compatibilidad con el polvo seco; compatibilidad con dispositivos implantables; peso molecular del polímero; estabilidad del vehículo; e hidrofiliidad e hidrofobicidad del vehículo. Estas propiedades se pueden manipular y controlar, por ejemplo, mediante la variación de la composición del vehículo y la manipulación de la proporción de componentes usados en el vehículo de suspensión.

40 [0145] Todos los componentes incluidos en la formulación de partículas son típicamente aceptables para uso farmacéutico en sujetos, especialmente humanos.

45 [0146] Un sistema de liberación osmótica como se describe en el presente documento puede comprender una formulación en suspensión como se indica a continuación: una formulación de partículas de omega interferón (omega interferón: sacarosa: metionina: citrato en una proporción 1: 2: 1: 2,15 en peso) suspendida en un vehículo de suspensión de benzoato de bencilo / polivinilpirrolidona (BB / PVP) con una carga de partículas objetivo de aproximadamente el 10 % (p/p). Los depósitos del sistema de liberación osmótica se llenan con aproximadamente 150 µL de la suspensión.

50 3.5.0 Depósito

55 [0147] Los materiales que se pueden usar para el depósito (p. ej., 102, fig. 1) son suficientemente rígidos para resistir la expansión de la formulación de agentes osmóticos (p. ej., 114, fig. 1) sin cambiar su tamaño o su forma. Cuando el sistema de liberación osmótica es implantable, los materiales se seleccionan típicamente para garantizar que en el depósito no se producirán fugas, grietas, roturas o distorsiones bajo las tensiones a las que puede ser sometido durante su implantación o bajo las tensiones debidas a las presiones generadas durante su funcionamiento. El depósito puede estar formado por materiales no reactivos (o inertes), biocompatibles, naturales o sintéticos que son conocidos en la materia. El material del depósito puede ser no bioerosionable (es decir, no soluble en un entorno con fluidos de uso, p. ej., fluido gástrico) o puede ser bioerosionable (es decir, soluble en un entorno

con fluidos de uso, p. ej., fluido gástrico). Preferiblemente, el material del depósito es no bioerosionable. Generalmente, los materiales preferidos para el depósito son aquellos aceptables para la implantación en humanos. Preferiblemente, el material del depósito es impermeable, especialmente cuando la estabilidad de la formulación del depósito es sensible a los fluidos en el entorno con fluidos de uso (p. ej., después de la implantación en un sujeto).

5 **[0148]** Ejemplos de materiales adecuados para el depósito incluyen polímeros y metales o aleaciones no reactivos y biocompatibles. Ejemplos de polímeros no reactivos biocompatibles para el depósito incluyen, pero no se limitan a, polímeros de acrilonitrilo tales como terpolímero de acrilonitrilo-butadieno-estireno; polímeros halogenados tales como politetrafluoroetileno, policlorotrifluoroetileno, copolímero de tetrafluoroetileno y hexafluoropropileno; poliimida; polisulfona; policarbonato; polietileno; polipropileno; copolímero de polivinilcloruro-acrílico; policarbonato-acrilonitrilo-butadieno-estireno; y poliestireno. Ejemplos de materiales metálicos biocompatibles para el depósito 10 incluyen, pero no se limitan a, acero inoxidable, titanio, platino, tántalo, oro y sus aleaciones, así como aleaciones ferrosas recubiertas de oro, aleaciones ferrosas recubiertas de platino, aleaciones de cobalto-cromo y acero inoxidable recubierto de nitruro de titanio. Para aplicaciones de tamaño crítico, elevada capacidad de carga útil, aplicaciones de larga duración y aplicaciones en las cuales la formulación es sensible a la química corporal en el 15 lugar de implantación, el depósito está hecho preferiblemente de titanio o una aleación de titanio que tenga más de aproximadamente el 60 %, más preferiblemente más de aproximadamente el 85 % de titanio.

[0149] El cuerpo del depósito se puede marcar, por ejemplo, usando impresión láser, para indicar la naturaleza del agente activo, dosis del agente activo, fabricante y similares. Además, el cuerpo del depósito puede comprender una marca, por ejemplo, una banda con acanaladuras, para proporcionar 20 orientación direccional al usuario sobre el producto, por ejemplo, se puede colocar una banda con acanaladuras asimétricamente respecto al punto medio del cuerpo del depósito para indicar qué extremo del depósito comprende la membrana semipermeable o el modulador de flujo. Una acanaladura de este tipo es especialmente útil cuando ambos extremos del cuerpo del depósito son similares en aspecto.

[0150] El tamaño total del depósito se selecciona en base a diversos parámetros, por ejemplo, (i) el volumen ocupado por un modulador de flujo (p. ej., fig. 1, modulador de flujo 120), (ii) el volumen ocupado por una 25 formulación de agentes activos (p. ej., fig. 1, cámara 108), (iii) el volumen ocupado por una unidad de pistón (p. ej., fig. 1, unidad de pistón 200), (iv) el volumen ocupado por una formulación de agentes osmóticos (p. ej., fig. 1, formulación de agentes osmóticos 114), (v) el volumen ocupado por una membrana semipermeable (p. ej., fig. 1, membrana semipermeable 116), y (vi) la cantidad de agente activo que se libera y el periodo de tiempo durante el 30 cual el sistema de liberación osmótica estará liberando el agente activo. Típicamente, el volumen total del depósito (es decir, el volumen definido por la cámara interior del depósito en ausencia de otros componentes) es de entre aproximadamente 200 μ l y aproximadamente 2000 μ l, más preferiblemente entre aproximadamente 250 μ l y aproximadamente 400 μ l. En una realización, el volumen total del depósito es de aproximadamente 300 μ l.

3.6.0 Modulador de flujo y orificio

35 **[0151]** El modulador de flujo es típicamente un miembro tipo obturador que define una trayectoria de flujo de líquido para la salida del agente activo desde el sistema de liberación osmótica (véanse, p. ej., patentes de EEUU nº 5.728.396, 5.997.527, 6.217.906, 6.287.295, 6.395.292, 6.524.305, 6.635.268, 6.840.931 y 6.923.800).

[0152] La invención no está limitada a ningún modulador de flujo concreto mientras el modulador de flujo sea capaz de liberar la formulación de agentes activos de una forma deseada. Preferiblemente, el modulador de flujo (p. 40 ej., 120, fig. 1) permite la liberación de la formulación de agentes activos (p. ej., 112, fig. 1) a la vez que controla la retro-difusión de fluido externo al lumen (p. ej., 104, fig. 1). El extremo distal (p. ej., 122, fig. 1) puede ser abierto y el modulador de flujo (p. ej., 120, fig. 1) se puede proporcionar en forma de un obturador que se inserta en el extremo abierto. Como alternativa, el modulador de flujo (p. ej., 120, fig. 1) puede estar integrado con el extremo distal (p. ej., 122, fig. 1) del depósito (p. ej., 102, fig. 1).

45 **[0153]** El canal de flujo del orificio de liberación proporcionado por el modulador de flujo puede ser, por ejemplo, en forma de espiral o recto. Además, el canal de flujo del orificio puede tener una variedad de formas, incluyendo, pero sin limitarse a, circular, triangular, cuadrada, forma de D, oval o alargada (p. ej., tipo ranura). El modulador de flujo está hecho, preferiblemente, de un material no reactivo (o inerte) biocompatible. Materiales a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metales tales como titanio, acero inoxidable, platino y sus 50 aleaciones y aleaciones de cobalto-cromo. Otros materiales compatibles incluyen polímeros tales como polietileno, polipropileno, policarbonato, polimetilmetacrilato y poliartertercetona, p. ej., polietertercetona (PEEK). En una realización, el canal de flujo del orificio es un canal con forma de D que tiene un "diámetro" nominal (es decir, medido transversalmente en la abertura más ancha) de 250 μ m (0,25 mm).

[0154] El modulador de flujo se puede montar en el depósito usando diversos procedimientos, por ejemplo, un procedimiento con tuerca y tornillo en el cual el modulador de flujo o la superficie interior del lumen o ambos 55 comprenden salientes, por ejemplo, roscas / acanaladuras helicoidales continuas complementarias. Se pueden usar roscas / acanaladuras simples, dobles, triples o cuádruples.

[0155] Como alternativa, el modulador de flujo se puede montar en el depósito a presión (es decir, apriete)

cuando la parte externa del modulador de flujo es ligeramente mayor que el diámetro interno del depósito. Típicamente, este procedimiento de montaje es más rápido y sencillo de automatizar que otros procedimientos de montaje que se pueden usar para poner en práctica la presente invención, tal como los montajes con tuerca y tornillo.

5 **[0156]** En la materia se conocen y son útiles para poner en práctica la presente invención diversos tipos de orificios de liberación. Por ejemplo, un moderador de flujo flexible puede tener al menos un orificio tipo ranura que está en comunicación fluida con la cámara que comprende el agente activo. El orificio tipo ranura puede estar, por ejemplo, cerrado cuando la presión del fluido en la cámara de agentes activos es inferior a una presión predeterminada (véase, p. ej., la patente de EEUU nº 5.997.527). El orificio tipo ranura puede estar abierto solo la
10 mínima dimensión necesaria para permitir el flujo generado por la velocidad de bombeo osmótico (véase, p. ej., la patente de EEUU nº 6.217.906).

[0157] Un montaje de un modulador de flujo de un sistema de liberación osmótica puede incluir también, por ejemplo, un cuerpo que defina una trayectoria abierta (p. ej., un agujero o canal de flujo) a través del cuerpo del modulador de flujo que comunica dos extremos opuestos del cuerpo (p. ej., donde el orificio defina el lugar de salida del agente activo). La trayectoria abierta puede ser, por ejemplo, recta, en espiral o curvada. El modulador de flujo puede comprender además un tope que sirva para cerrar el orificio al entorno externo hasta que el sistema de liberación osmótica esté listo para su uso (véase, p. ej., la patente de EEUU nº 6.524.305). Antes de su uso, por ejemplo, inserción de un sistema de liberación osmótica implantable en un sujeto, se retira este tipo de tope.

[0158] En una realización, el moderador de flujo comprende dos piezas mecanizadas de polieteretercetona, un núcleo interno y un manguito externo, por lo cual se forma un canal de liberación en espiral continuo entre las dos piezas cuando se montan las mismas. El moderador de dos piezas se monta a presión en el depósito (en el cual ni el depósito ni el moderador comprenden salientes). En otras realizaciones se pueden usar componentes con salientes.

[0159] La presente invención también incluye procedimientos de fabricación del sistema de liberación osmótica de la presente invención, que comprende el montaje de los componentes anteriormente descritos.

[0160] Además, los sistemas de liberación osmótica de la presente invención se pueden envasar individualmente o envasar en grupos. Tales envases pueden ser, por ejemplo, bolsas de láminas o viales. El envase puede incluir un desecante o los sistemas de liberación osmótica se pueden envasar en nitrógeno o al vacío.

4.0.0 Usos del sistema de liberación osmótica

30 **[0161]** Los procedimientos de tratamiento para un sujeto que comprenden administrar a sujeto con necesidad de tratamiento un agente activo pueden usar el sistema de liberación osmótica descrito en el presente documento anteriormente. Típicamente, el sistema de liberación osmótica se implanta en el sujeto de forma que el sistema está en contacto con un entorno con fluidos dentro del sujeto.

[0162] El sistema de liberación osmótica de la presente invención permite la liberación de un agente activo a un sujeto de forma controlada durante un periodo de tiempo prolongado sin intervención. La liberación prolongada de un agente activo puede mejorar el efecto terapéutico del agente activo mediante la reducción o eliminación de los efectos relacionados con el nivel de picos en plasma (p. ej., de múltiples inyecciones intravenosa rápida), a menudo asociados con toxicidades, así como de pensamientos sub-terapéuticos, a menudo asociados con efectos terapéuticos sub-óptimos. Este efecto terapéutico mejorado puede incluir, por ejemplo, minimizar potencialmente los efectos secundarios sistémicos. La liberación prolongada de un agente activo sin intervención se puede proporcionar, por ejemplo, implantando en un sujeto uno o más sistemas de liberación osmótica descritos en el presente documento.

[0163] Tales sistemas de liberación osmótica implantables se pueden diseñar para proporcionar dosis terapéuticas del fármaco durante periodos de semanas, meses o incluso un año o más. Los sistemas de liberación osmótica, una vez insertados en un sujeto, no son fácilmente manipulables por el sujeto. Por consiguiente, el cumplimiento de un régimen de dosis necesario está generalmente garantizado.

[0164] Un sujeto que es tratado con formulaciones en suspensión, por ejemplo, liberadas en el sujeto desde un sistema de liberación osmótica implantado, también se puede beneficiar del tratamiento conjunto con otros agentes, tales como moléculas pequeñas. En una realización, cuando se usa el sistema de liberación osmótica de la presente invención se usa para liberar un interferón, el tratamiento conjunto puede incluir el tratamiento con un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa (p. ej., ribavirina, un análogo de la ribavirina, ácido micofenólico, mofetil micofenolato, ácido micofenólico sodio, aminotiadiazol, tiofenfurina, tiazofurina y/o viramidina).

[0165] También se desvela un procedimiento de tratamiento de un trastorno que responde al interferón que comprende administrar a un sujeto una formulación en suspensión descrita anteriormente (p. ej., que comprende un interferón, para el tratamiento del VHC o la esclerosis múltiple; por ejemplo, omega interferón, beta interferón, alfa interferón o alfa interferón pegilado para el tratamiento del VHC; o beta interferón para el tratamiento de la esclerosis

múltiple). Este efecto terapéutico mejorado puede, por ejemplo, minimizar potencialmente los efectos secundarios sistémicos conocidos del tratamiento con interferón, tales como fatiga y síntomas gripales.

[0166] Se usan determinados interferones para el tratamiento de determinadas infecciones víricas (p. ej., infección por el VHC o el VIH), esclerosis múltiple y determinados cánceres. Muchos estados de enfermedad requieren tratamiento a largo plazo con un interferón concreto. Por consiguiente, el sistema de liberación osmótica de la presente invención junto con las formulaciones en suspensión descritas en el presente documento anteriormente puede proporcionar una alternativa práctica y eficaz a la dosificación repetida con, por ejemplo, formulaciones inyectables de interferón. El tratamiento de trastornos que responden al interferón usando el sistema de liberación osmótica de la presente invención que comprende una formulación en suspensión que comprende un interferón también puede incluir el tratamiento conjunto con otros agentes activos beneficiosos (p. ej., ribavirina en el caso de infecciones víricas).

[0167] También se desvela un procedimiento de tratamiento de una infección vírica, por ejemplo, infección por el VHC, en un sujeto que necesite tal tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de interferón al sujeto durante el tiempo, en el cual el interferón es, por ejemplo, alfa, beta u omega interferón y se administra usando un sistema de liberación osmótica implantado. En una realización, el sistema de liberación osmótica está diseñado para proporcionar una velocidad de flujo volumétrico ($\mu\text{l}/\text{día}$) de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 1,7 $\mu\text{l}/\text{día}$. Esto corresponde a una liberación acumulada de proteína (p. ej., omega interferón) de aproximadamente 120 a aproximadamente 230 microgramos durante el periodo de tiempo del día 14 al día 21 de funcionamiento del sistema de liberación osmótica tras su implantación en un sujeto. Típicamente, el periodo de tiempo para la liberación es de aproximadamente 90 días, con aproximadamente unos 10 días adicionales de funcionamiento para proporcionar algo de flexibilidad al sujeto que está siendo tratado.

[0168] También se desvela un procedimiento de tratamiento de la esclerosis múltiple en un sujeto que necesite tal tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de interferón al sujeto durante el tiempo, en el cual el interferón se administra usando un sistema de liberación osmótica implantado. En una realización, el interferón es beta u omega interferón.

[0169] También se desvela un procedimiento de tratamiento de la diabetes o trastornos relacionados con la diabetes en un sujeto que necesite tal tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un péptido insulínico al sujeto durante el tiempo, en el cual el péptido insulínico se administra usando un sistema de liberación osmótica implantado. En una realización, el péptido insulínico es un péptido GLP-1 (incluyendo análogos o derivados de la GLP-1) o un péptido exendina-4 (incluyendo análogos o derivados de la exendina-4).

[0170] En el presente documento, a continuación, se describen aspectos de la presente invención en referencia a un sistema de liberación osmótica que comprende omega interferón como un agente activo. Estos ejemplos no pretenden ser limitativos.

[0171] Otros objetos pueden ser evidentes para un experto en la materia tras la revisión de la siguiente memoria descriptiva y reivindicaciones.

Parte experimental

[0172] Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a los expertos en la materia una divulgación y descripción de cómo fabricar y usar los dispositivos, procedimientos y fórmulas de la presente invención y no pretenden limitar el alcance de lo que el inventor considera la invención. Se han realizado esfuerzos para garantizar la exactitud con respecto a los números usados (p. ej., cantidades, temperatura, etc.) pero se deberían considerar algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique lo contrario, partes son partes en peso, peso molecular es peso molecular medio, la temperatura es en grados centígrados y la presión es a o cerca de la atmosférica.

[0173] Las composiciones producidas según la presente invención cumplen las especificaciones en cuanto a contenido y pureza requeridas por los productos farmacéuticos.

Ejemplo 1

Unidad de sistema de liberación osmótica

[0174] Un sistema de liberación osmótica, como se ilustra en la fig. 1, que contiene omega interferón para el tratamiento de, por ejemplo, la infección por el VHC, se montó a partir de los componentes siguientes: (i) depósito hecho de aleación de titanio con calidad de implantes y que tiene entrantes en un extremo del mismo, (ii) formulación de agentes osmóticos en forma de dos comprimidos cilíndricos, incluyendo cada comprimido principalmente sal de cloruro de sodio con ligantes celulósicos y de povidona, (iii) unidad de pistón como se describe en la fig. 2A hecha de polietileno de ultra elevado peso molecular, (iv) membrana semipermeable hecha de poliuretano y que tiene cuatro salientes de retención que encajan con los entrantes del depósito, (v) modulador de

flujo que tiene un orificio en espiral y (vi) una formulación de agentes activos que comprende una formulación en suspensión, que comprende una formulación de partículas (omega interferón, sacarosa, metionina, ácido cítrico monohidrato y citrato de sodio) en un vehículo de suspensión (benzoato de bencilo y povidona).

Ejemplo 2

5 **Tasa de liberación acumulada de omega interferón**

[0175] Los depósitos de varios sistemas de liberación osmótica, como se describe en el EJEMPLO 1, se llenaron con 150- μ L de la formulación en suspensión, como se describe en el EJEMPLO 1. Los extremos de las membranas semipermeables de los sistemas de liberación osmótica se colocaron en viales de vidrio con tapón llenos con 3 mL de solución de tampón fosfato (PBS) y los extremos de los moduladores de flujo de los sistemas de liberación osmótica se colocaron en viales de vidrio llenos con de 2,5 a 3 mL de medio de tasa de liberación (solución de tampón citrato a pH 6,0 con NaCl 0,14 M y el 0,2 % de azida de sodio). Los sistemas se colocaron en tubos de ensayo tapados, con el modulador de flujo hacia abajo, y parcialmente sumergidos en un baño de agua a 37 °C. En momentos de tiempo especificados, los viales de vidrio de los extremos de los moduladores de flujo se sustituyeron por nuevos viales de vidrio llenos con de 2,5 a 3 mL de medio de tasa de liberación (solución de tampón citrato a pH 6,0 con NaCl 0,14 M y el 0,2 % de azida de sodio). Se recogieron muestras de los extremos de los moduladores de flujo y se analizaron usando cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa (RP-HPLC). La fig. 3 muestra la tasa de liberación acumulada de la formulación con omega interferón en función del tiempo durante 120 días. En la fig. 3 el eje vertical representa la liberación acumulada en porcentaje (liberación acumulada (%)) y el eje horizontal representa el tiempo en días (tiempo(día)).

[0176] El eje vertical de la fig. 3 representa el intervalo de cero al 100 % de agente activo acumulado liberado desde el sistema osmótico. Estos datos ilustran que los sistemas de liberación osmótica que comprenden las unidades de pistón de la presente invención proporcionan una liberación prolongada lineal continua farmacéuticamente aceptable de un agente activo para la duración prevista de liberación. Los sistemas osmóticos de la fig. 3 se diseñaron para liberar un agente activo durante un mínimo de 100 días.

25 **Ejemplo 3**

Evaluación de percolados liberados al disolvente

[0177] Los moduladores de flujo hechos de polietere tercetona (PEEK) se insertaron en los extremos de los depósitos hechos de aleación de titanio. Las unidades de pistón, esencialmente como se muestra y se describe en la fig. 2A, hechas de polietileno de ultra elevado peso molecular, se colocaron en el lumen de los depósitos. Se cargó disolvente de benzoato de bencilo al 100 % en los lúmenes de los depósitos en contacto con los moduladores de flujo y las unidades de pistón. Los sistemas se almacenaron a 40 °C durante 3 meses y se tomaron muestras los días 0, 45 y 90. Las muestras se analizaron mediante técnicas cromáticas para determinar si había percolados volátiles o no volátiles en el benzoato de bencilo. El límite de cuantificación (LOQ) para percolados volátiles fue de 1,4 μ g/ml y para percolados no volátiles fue de 9,0 μ g/ml. El resultado de los análisis se presenta en la tabla 2 que se muestra a continuación.

[0178]

Tabla 2

	t = 0 días	t = 45 días	t = 90 días
Percolados volátiles, μ g/ml (n = 3)	< 1,4	< 1,4	< 1,4
Percolados no volátiles, μ g/ml (n = 3)	< 9	< 9	< 9

[0179] Estos datos ilustran que el uso de las unidades de pistón de la presente invención, por ejemplo, la unidad de pistón como se describe en la fig. 2A hecha de polietileno de ultra elevado peso molecular, cuando se usan en sistemas de liberación osmótica, son resistentes a la percolación y dan como resultado niveles de percolados volátiles y no volátiles que son inferiores a los límites cuantificables e inferiores a los límites máximos permitidos que son farmacéuticamente aceptables.

Ejemplo 4

45 **Comparación de percolados liberados al disolvente desde unidades de pistón hechas de fluorosilicona**

[0180] Se insertaron los moduladores de flujo hechos de polietere tercetona (PEEK) en los extremos de los depósitos hechos de aleación de titanio. Se colocaron pistones convencionales hechos de fluorosilicona en el lumen de los depósitos. Se cargó disolvente de benzoato de bencilo al 100 % en los lúmenes de los depósitos en contacto

5 con los moduladores de flujo y los pistones convencionales. Los sistemas se almacenaron a 40 °C durante 3 meses y se tomaron muestras los días 0, 45 y 90. Las muestras se analizaron mediante técnicas cromáticas para determinar si había percolados volátiles o no volátiles en el benzoato de bencilo. El límite de cuantificación (LOQ) para percolados volátiles fue de 1,4 µg/ml y para percolados no volátiles fue de 9,0 µg/ml. El resultado de los análisis se presenta en la tabla 3 que se muestra a continuación.

[0181]

Tabla 3

	t = 0 días	t = 45 días	t = 90 días
Percolados volátiles, µg/ml (n = 3)	< 1,4	3,7 (media)	< 1,4
Percolados no volátiles, µg/ml (n = 3)	56 (media)	283 (media)	408 (media)

10 [0182] Estos datos ilustran que el uso de las unidades de pistón de la presente invención, por ejemplo, la
 unidad de pistón como se describe en la fig. 2A hecha de polietileno de ultra elevado peso molecular, cuando se
 usan en sistemas de liberación osmótica proporcionan un comportamiento superior respecto a la resistencia a la
 percolación, dando como resultado niveles de percolados volátiles y no volátiles inferiores (p. ej., véanse los datos
 15 de la tabla 2) respecto a los pistones convencionales, por ejemplo, que comprenden fluorosilicona (p. ej., comparar
 datos de la tabla 2 y la tabla 3).

REIVINDICACIONES

1. Sistema de suministro osmótico para el suministro de una formulación de agente activo en un entorno de fluido, que comprende:

5 un depósito, que comprende una pared interior, que define una luz que contiene la formulación de agente activo y una formulación de agente osmótico;
 en el que la formulación de agente activo es una formulación de suspensión que comprende
 10 un vehículo de suspensión que comprende un disolvente y un polímero, y
 una formulación de partículas que comprende un polipéptido;
 un conjunto de pistón posicionado en la luz del depósito, comprendiendo el conjunto de pistón:

15 un cuerpo columnar que tiene un núcleo hecho de un material de polímero seleccionado de entre el grupo que consiste en polietileno de un peso molecular ultra-elevado y de poliéter éter cetona (PEEK), comprendiendo el cuerpo columnar además un borde en su extremo distal para el encaje y la estanqueidad con la pared interior del depósito, y un muelle retenido en el extremo distal para solicitar el borde contra la pared interior del depósito, donde el conjunto de pistón aísla la formulación de agente activo de la formulación de agente osmótico;
 20 una membrana semi-permeable posicionada en un primer extremo distal del depósito de una manera adyacente a la formulación de agente osmótico, y
 un modulador de circulación posicionado en un segundo extremo distal del depósito de una manera adyacente a la formulación de agente activo, teniendo dicho modulador de circulación un orificio para suministrar la formulación de agente activo al entorno de fluido.
 25

2. El sistema de liberación osmótica de la reivindicación 1, en el cual la formulación de partículas comprende uno o más polipéptidos seleccionados del grupo constituido por péptido insulínico y un interferón.

30 3. El sistema de liberación osmótica de la reivindicación 2, en el cual el polipéptido insulínico se selecciona del grupo constituido por la exendina-4 y la proteína 1 similar al glucagón 1 (GLP-1).

35 4. El sistema de liberación osmótica de la reivindicación 2, en el cual el interferón se selecciona del grupo constituido por alfa interferón, beta interferón, delta interferón, gamma interferón, omega interferón, lambda interferón, tau interferón y mezclas de los mismos.

5. El sistema de liberación osmótica de la reivindicación 1, en el cual el disolvente del vehículo de suspensión es benzoato de bencilo y el polímero del vehículo de suspensión es polivinilpirrolidona (PVP).

40 6. Un procedimiento de fabricación del sistema de liberación osmótica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende

45 proporcionar el depósito, la formulación de agentes activos, la formulación de agentes osmóticos, la unidad de pistón, una membrana semipermeable y un modulador de flujo;

50 montar el depósito, la formulación de agentes activos, la formulación de agentes osmóticos, la unidad de pistón, la membrana semipermeable y el modulador de flujo, de forma que la unidad de pistón esté situada en el lumen para aislar la formulación de agentes activos de la formulación de agentes osmóticos, la membrana semipermeable esté situada en un primer extremo distal del depósito adyacente a la formulación de agentes osmóticos y el modulador de flujo esté situado en un segundo extremo distal del depósito adyacente a la formulación de agentes activos.

7. Procedimiento de fabricación según la reivindicación 6, en el cual la formulación de las partículas se realiza por secado por atomización.

55 8. Procedimiento de fabricación según la reivindicación 6, en el cual la formulación de las partículas se realiza por liofilización.

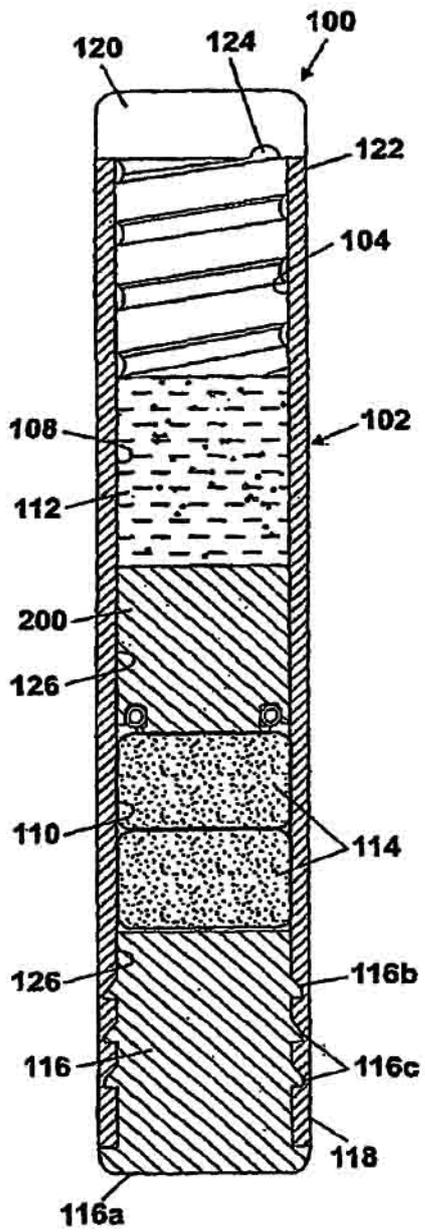


FIG. 1

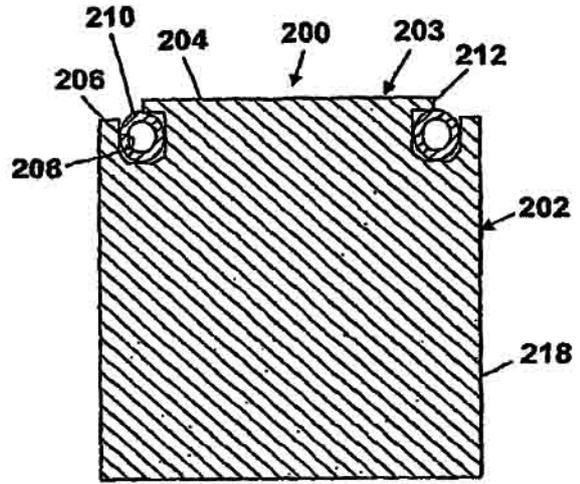


FIG. 2A

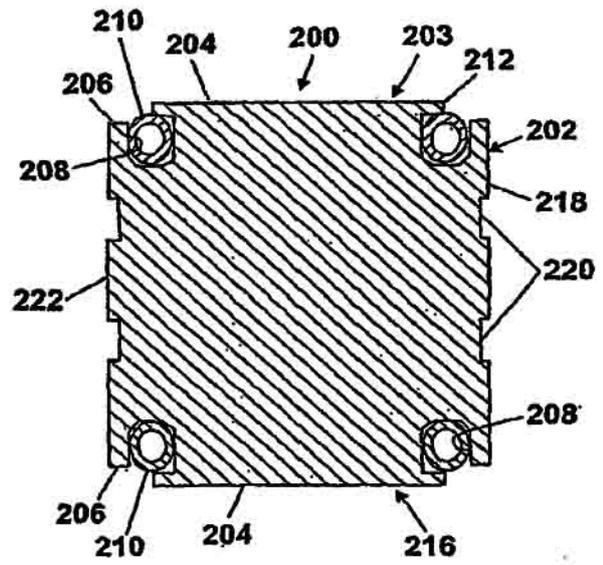


FIG. 2B

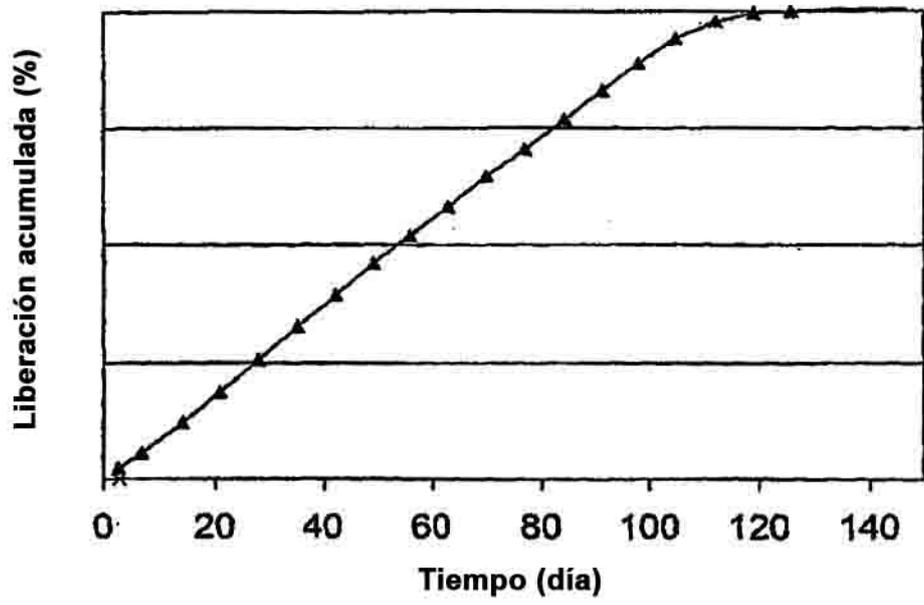


FIG. 3

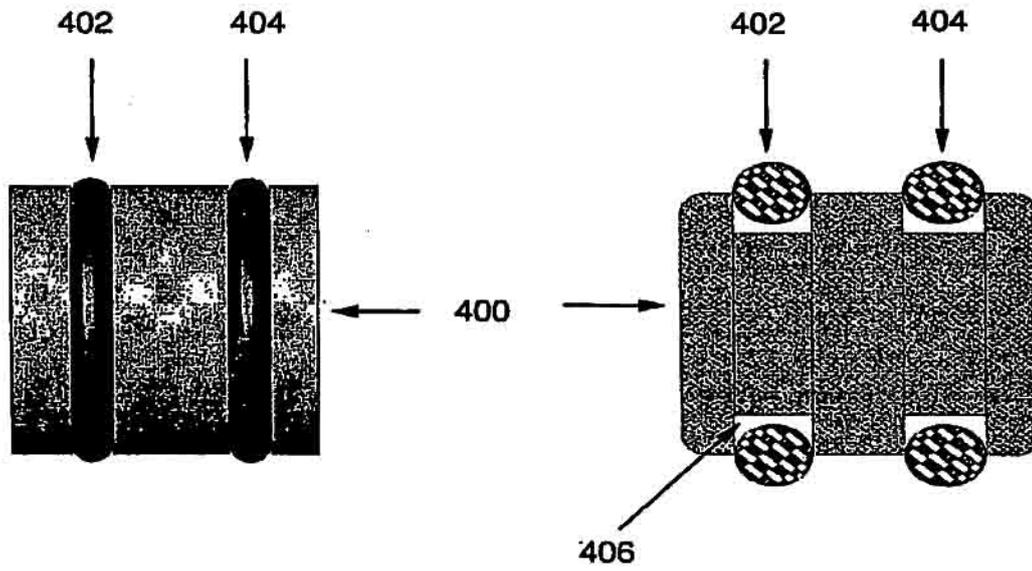


Fig. 4A

Fig. 4B

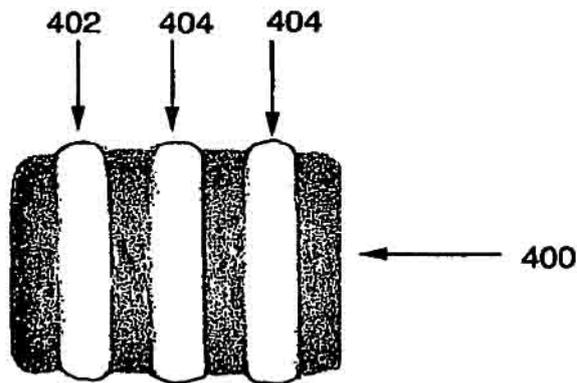


Fig. 4C