

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 581**

51 Int. Cl.:

**A61M 5/30** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2006 E 06837977 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2013 EP 1948271**

54 Título: **Suministro de formulaciones viscosas por inyección sin aguja**

30 Prioridad:

**17.11.2005 US 738089 P**

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

**13.01.2014**

73 Titular/es:

**ZOGENIX, INC. (100.0%)  
3829 POINT EDEN WAY  
HAYWARD, CA 94545, US**

72 Inventor/es:

**BOYD, BROOKS M.;  
MUDUMBA, SUJATA y  
FARR, STEPHEN J.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 437 581 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

Suministro de formulaciones viscosas por inyección sin aguja

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere al suministro de formulaciones viscosas mediante una inyección sin aguja, para aplicaciones parenterales y aplicaciones farmacéuticas de otra índole. Se enumeran diversas clases de formulaciones y vehículos por su aplicabilidad para el suministro sin aguja.

**Antecedentes de la invención**

10 El desarrollo de fármacos modernos significa que el mercado para los fármacos inyectables está creciendo, dado que la mayoría de estas moléculas son demasiado grandes y frágiles como para ser suministradas por otros métodos, tales como la vía oral. Sin embargo, muchas de estas moléculas son difíciles de formular en soluciones estables que sean lo suficientemente concentradas como para inyectar una cantidad eficaz en una dosis con un tamaño razonable (< 1 ml). Como resultado de ello, la formulación puede ser bastante viscosa, a menudo, hasta 10.000 veces más espesa que el agua, es decir de 10.000 cS (centistokes) o más. También, con la llegada de las estrategias de liberación controlada, se han abierto nuevas áreas para el desarrollo y el suministro de las formulaciones. En el caso de las aplicaciones parenterales, la viscosidad de las formulaciones mejoradas ha sido un problema en lo que respecta a varias formulaciones de liberación controlada. Los líquidos cuyas viscosidades superan significativamente un cierto nivel dado de tamaño de aguja y temperatura son difíciles, sino inviábiles, de inyectar con una aguja y jeringa convencionales.

20 Las formulaciones viscosas que contienen polímeros, por ejemplo, se emplean para la liberación controlada de fármacos después de una inyección subcutánea (s.c.), intradérmica (i.d.) o intramuscular (i.m.). Estas formulaciones son notablemente difíciles de inyectar y, a menudo, dolorosas para el paciente. La dificultad en la inyección se relaciona con el arrastre viscoso de la formulación a medida que recorre toda la extensión de la aguja. En consecuencia, se emplean agujas de grueso calibre (lo cual produce niveles de dolor aún mayores), aunque de todos modos el tiempo de aplicación de la inyección puede ubicarse en el orden de algunos minutos o más.

25 La capacidad de inyectar un fármaco incorporado en un polímero en una zona localizada y hacer que el polímero forme un "depot" [depósito] del fármaco semisólido presenta una serie de ventajas. Entre estas ventajas pueden mencionarse la facilidad de aplicación y el suministro localizado y prolongado del fármaco. Por estos motivos, se ha desarrollado un gran número de sistemas de suministro poliméricos *in situ* y se los ha investigado para utilizar en el suministro de una amplia variedad de fármacos.

30 En la actualidad, hay pocos materiales sintéticos o poliméricos naturales que se pueden usar para el suministro controlado de los fármacos, lo cual incluye los fármacos de péptidos y proteínas, debido a estrictos requisitos de cumplimiento regulatorio, tales como la biocompatibilidad, la vía de degradación claramente definida y la seguridad de los productos de degradación. Los polímeros biodegradable más investigados y avanzados en lo que respecta a los datos toxicológicos y clínicos son los poli(alfa-hidroxi-ácidos) alifáticos, tales como los ácidos poli(D,L- o L-lácticos) (PLA, *poly-lactic acids*) y el ácido poli(glicólico) (PGA, *polyglycolic acid*) y sus copolímeros (PLGA). Estos polímeros se comercializan en plaza y actualmente se los usa como suturas biorreabsorbibles. Un sistema aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*, Administración de Alimentos y Fármacos) para la liberación controlada de acetato de leuprolida, el Lupron Depot.TM., también se basa en copolímeros de PLGA. El Lupron Depot.TM. consiste en microesferas inyectables, que liberan acetato de leuprolide durante un período extenso (por ejemplo, durante de varios días) para el tratamiento del cáncer prostático. En la tabla 2, se brinda una lista de sistemas de liberación controlada de proteínas/péptidos en PLGA.

45 A. S. Sawhney y J. A. Hubbell, J. Biomed. Mat. Res., 24, 1197-1411 (1990), sintetizaron terpolímeros de D,L-láctido, glicólido y c-caprolactona, que se degradan rápidamente *in vitro*. La hidrofiliidad del material aumentó en la copolimerización con un tensioactivo de poloxámero (Pluronic F-68). Este poloxámero es un copolímero de bloques que comprende un 80 % en peso aproximadamente de un bloque relativamente hidrofóbico de poli(oxipropileno) y un 20 % en peso de un bloque hidrofílico de poli(oxietileno). La copolimerización con el poloxámero derivó en un material cristalino más fuerte y parcialmente cristalino, que fue mecánicamente estable a las temperaturas fisiológicas (por ejemplo, a 37 grados centígrados) en agua.

50 Un sistema, que se puede fabricar en solución acuosa es una clase de copolímeros de bloques a los que se ha hecho referencia anteriormente y que se comercializan con la marca Pluronic.TM. Estos copolímeros están compuestos por dos bloques de polímeros diferentes, es decir, bloques hidrofílicos de poli(oxietileno) y bloques hidrofóbicos de (oxipropileno), para formar un tribloque de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno)-poli(oxietileno). Los copolímeros de tribloques absorben agua para formar geles, que exhiben una conducta de gelificación térmica inversa.

55 Churchill y colaboradores, en los documentos de patente de los Estados Unidos con los números 4.526.938 y 4.745.160 muestran copolímeros que son autodispersables o bien, que pueden tornarse autodispersables en soluciones acuosas. Estos copolímeros son copolímeros de tribloques ABA o de bloques AB compuestos por

bloques hidrofóbicos A, tales como poliláctido (PLA) o poli(láctido-co-glicólido)(PLGA), y bloques B hidrofílicos, tales como polietilenglicol (PEG) o polivinilpirrolidona.

5 Dunn y colaboradores, en el documento de patente con el número 5.324.519, describen la composición de una formulación líquida de un polímero termoplástico y un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable (marca Atrigel). La composición se administra como un líquido a un sitio de implante, tras lo cual el disolvente se disemina o se disipa en los fluidos acuosos circundantes de los tejidos. El sólido microporoso termoplástico no es soluble en estos fluidos acuosos, de modo que se coagula o solidifica para formar un sólido microporoso o matriz gelatinosa. La composición es una formulación líquida de un copolímero o prepolímero termoendurecido o, preferiblemente un prepolímero biodegradable terminado en éster acrílico, que es capaz de entrecruzarse *in situ* para formar un sólido polimérico o copolimérico o matriz gelatinosa.

10 En el documento de patente de los EE.UU. con el número 6.117.949, Rathi y colaboradores. describen un polímero de tribloques del tipo ABA o BAB, hidrosoluble, biodegradable, constituido por una cantidad principal de un polímero hidrofóbico, conformado por un copolímero poli(láctido-co-glicólido) o polímero poli(láctido) como los bloques A y una cantidad menor de un bloque B de un polímero de polietilenglicol hidrofílico, que posee propiedades de gelificación térmica inversa.

15 El documento de patente de los EE.UU. con el número 5.980.948 describe una composición que comprende un producto, el cual incluye un agente biológicamente activo, encapsulado en una matriz que comprende un copolímero de poliéter-éster, tales como un copolímero de tereftalato de polietilenglicol / tereftalato de polibutileno. El copolímero de poliéter-éster protege el agente biológicamente activo (que incluye proteínas, péptidos y pequeñas moléculas del fármaco) de la degradación o desnaturalización.

20 Otra posibilidad interesante para aplicar un sistema inyectable para el suministro de proteínas *in situ* es el uso de isobutirato de acetato de sacarosa (SAIB, *sucrose acetate isobutyrate*). El isobutirato de acetato de sacarosa es un derivado de azúcar altamente lipofílico, que se usa actualmente como un agente estabilizante y emulsionante para las dietas humanas e la industria alimenticia. La denominada tecnología SABERTM fue patentada por Tipton y Richard (Southern Biosystems, Inc.) en 1995. La alta viscosidad del vehículo líquido de isobutirato de acetato de sacarosa se reduce mediante el agregado un disolvente hidrosoluble o miscible en agua, tales como etanol o sulfóxido de dimetilo. Después de la incorporación del fármaco, la composición se inyecta y forma un implante altamente viscoso *in situ*, que libera el fármaco en el tiempo. El documento de patente de los EE.UU. con el número 5.747.058 describe la formulación de alta viscosidad en mayor detalle.

25 El documento de patente europea con el número EP 1184032 describe un método para producir hidrogeles, que se basa en la cristalización del dextrano o sus derivados. Estos hidrogeles encuentran su utilización en aplicaciones farmacéuticas, médicas y biotecnológicas; por ejemplo, como sistemas de liberación controlada para el suministro de principios activos en aplicaciones *in vivo* e *in vitro*. Los hidrogeles de acuerdo con la presente invención se valoran por su cristalización, desde una solución acuosa que básicamente está libre de disolventes orgánicos o promotores de la cristalización.

30 El documento de patente europea con el número EP0842657 describe un sistema de liberación controlada bifásico, que contiene dextrano y polietilenglicol. El documento de patente europea con el número EP0941068 describe un sistema de liberación controlada bifásico que contiene dextrano, para proteínas.

35 Al emplear una configuración con una boquilla en un inyector sin aguja, que tiene una relación de orificio/largo sustancialmente mayor que la aguja, es posible reducir al mínimo o anular los efectos del arrastre viscoso que resulta de un flujo laminar totalmente desarrollado y, por tanto, suministrar el producto a inyectar de manera segura, conveniente y reproducible, independientemente de la viscosidad de la formulación.

40 Hay inyectores sin aguja que emplean diferentes tipos de energía, y la energía puede ser suministrada por el usuario, por ejemplo, cuando se comprime y asegura manualmente un resorte para almacenar temporalmente la energía hasta que se requiera "disparar" el inyector. De manera alternativa, el inyector puede venir con la energía ya almacenada —por ejemplo, por medio de un resorte previamente comprimido (mecánico o gas) o con una carga pirotécnica.

45 Ciertos inyectores se han concebido para ser desechados después de un solo uso, en tanto que otros cuentan con un medio de almacenamiento de energía recargable y un cartucho descartable con el medicamento, y hay muchas combinaciones para adecuarse a aplicaciones y mercados particulares. A los fines de la presente divulgación, se usará el término "accionador" para describir el mecanismo de almacenamiento y liberación de la energía, independientemente de que se combine o no con el cartucho que contiene el medicamento. En todos los casos, es necesario disponer la fuerza suficiente al final de la carrera del pistón como para suministrar todo el medicamento a la presión requerida: si se usa un resorte, esto se denomina "carga previa".

50 Los documentos de patentes europeas con los números EP 0 063 341 y EP 0 063 342 describen un inyector sin aguja, que incluye una bomba de pistón para expulsar el líquido a inyectar, accionado por un motor por medio de un agente de presión. El contenedor del líquido está montado en un lateral de la bomba de pistón. La cantidad de líquido que se requiere para una inyección es succionada por la cámara de la bomba, mediante un pasaje de

entrada y una válvula de retención con aleta cuando el pistón se retrae. Tan pronto como el pistón se desplaza en la dirección del cuerpo de la boquilla, el líquido es empujado por el pasaje de salida hacia la boquilla y expulsado. El pistón de la bomba de pistón es un pistón redondo sólido.

5 El documento de patente europea con el número EP 0 133 471 describe una unidad de vacunación sin aguja, que opera con dióxido de carbono bajo presión, desde un cartucho con sifón, mediante una válvula especial.

El documento de patente europea con el número EP 0 347 190 describe un inyector de gas comprimido al vacío en el cual la profundidad de penetración del fármaco inyectado puede ajustarse por medio de la presión de gas y el volumen del fármaco puede ajustarse mediante la carrera del pistón.

10 El documento de patente europea con el número EP 0 427 457 describe una jeringa hipodérmica, sin aguja, que se acciona mediante un gas comprimido, mediante una válvula en dos etapas. El agente de inyección se coloca en una ampolla, que se coloca en un estuche protector que se fija a la estructura del inyector. La ampolla se coloca en el extremo de la varilla del pistón. En el otro extremo de la ampolla se encuentra la boquilla, cuyo diámetro se reduce hacia el extremo de la ampolla.

15 El documento de patente con el número WO 89/08469 describe un inyector sin aguja para un solo uso. El documento de patente con el número WO 92/08508 se refiere a un inyector sin aguja que se ha diseñado para tres inyecciones. La ampolla que contiene el fármaco se enrosca en un extremo de la unidad impulsora, colocándose la varilla del pistón en el extremo abierto de la ampolla. En uno de sus extremos, la ampolla contiene la boquilla, a través de la cual se expulsa el fármaco. Se provee un tapón de cierre desplazable, aproximadamente en el centro de la extensión de la ampolla. La dosis a inyectar puede ajustarse cambiando la profundidad de la ampolla. La varilla del pistón que se proyecta desde la unidad impulsora después de accionar el inyector se empuja hacia atrás manualmente. Ambas unidades se accionan con gas comprimido.

20 El documento de patente con el número WO 93/03779 revela un inyector sin aguja, que presenta una estructura en dos partes y un recipiente para líquidos, calzado en un lateral de la unidad. El resorte impulsor para el pistón se tensiona mediante un motor de accionamiento. El resorte se libera tan pronto como las dos partes de la estructura se desplazan una respecto de la otra, comprimiendo la boquilla contra el lugar de la inyección. Se proveen las respectivas válvulas en el pasaje de entrada para el líquido y en la salida de la cámara dosificadora.

25 El documento de patente con el número WO 95/03844 describe otro inyector sin aguja. Este incluye un cartucho lleno de líquido, que en un extremo incluye una boquilla, a través de la cual se expulsa el líquido. En el otro extremo, el cartucho se cierra mediante un pistón del tipo capuchón, que puede ser empujado hacia el cartucho. Un pistón que se carga mediante un resorte pretensionado, después de soltar el resorte, desplaza el pistón del tipo capuchón hacia el cartucho, en una distancia predeterminada, donde se expulsa la cantidad de líquido a inyectar en ese caso. El resorte se dispara tan pronto como la boquilla se comprime con la suficiente firmeza contra el lugar donde se aplicará la inyección. Este inyector puede ser para un solo uso o para varios usos. El cartucho se dispone frente al pistón cargado con resorte y es un componente fijo del inyector. La posición del pistón del inyector que está concebido para varios usos se desplaza después de cada uso, por una cierta distancia en una dirección hacia la boquilla. El pistón y el resorte impulsor no pueden reconfigurarse. La tensión previa del resorte inicialmente tiene la suficiente magnitud como para expulsar toda la cantidad de líquido que hay en el cartucho de una sola vez. El resorte solo puede tensionarse otra vez si el inyector se desmantela y la porción accionadora del inyector se monta con un cartucho nuevo, completamente lleno.

30 El documento de patente de los EE.UU. con el número 5.891.086 describe un inyector sin aguja, que combina un accionador y un cartucho con el medicamento. El cartucho se llena previamente con un líquido a inyectar en un sujeto, y que tiene una salida para el líquido y un pistón libre en contacto con el líquido, donde el accionador comprende una pieza de impacto activada mediante un resorte y temporalmente restringida por un sujetador; la pieza de impacto es móvil en una primera dirección bajo la fuerza del resorte para golpear primero el pistón libre y luego continuar para mover el pistón en la primera dirección para expulsar una dosis de líquido a través de la salida para el líquido; el resorte provee un almacenamiento de energía acumulada y está adaptado para pasar desde un estado con mayor energía hasta un estado con menor energía, pero no por el contrario. El accionador puede comprender un medio disparador para operar dicho sujetador, e iniciar así la inyección, solo cuando se logra una fuerza de contacto predeterminada entre la salida para el líquido del citado cartucho y el sujeto.

35 El documento de patente de los EE.UU. con el número 3.859.996, Mizzy, describe un método de goteo controlado para garantizar que el orificio del inyector se coloque debidamente a la presión requerida, sobre la piel del sujeto, en la correcta actitud normal de la piel [SIC]. Cuando se cumplen las condiciones de colocación, el goteo controlado se cierra mediante presión por contacto sobre la piel del sujeto y la presión dentro del circuito de control del inyector se eleva, hasta que se abre una válvula piloto sensible a la presión, para admitir que un gas a alta presión active el pistón e inyecte el medicamento.

50 El documento de patente con el número WO 82/02835. Cohen y el documento de patente europea con el número EP-A-347190, Finger, describen un método para mejorar el cierre hermético entre el orificio y la piel e impedir el movimiento relativo entre cada uno de ellos. Este método consiste en emplear un dispositivo al vacío para succionar

la epidermis directa y firmemente sobre el orificio de descarga. El orificio de descarga se ubica en forma normal a la superficie de la piel, para succionar la epidermis hacia el orificio. Este método para la inyección del medicamento en la piel y el mecanismo inyector son diferentes y no se aplican a la presente invención, debido a su diseño de ampolla único.

5 El documento de patente de los EE.UU. 3.859.996, Mizzy, describe una manga sensible a la presión sobre el inyector, que se le coloca al sujeto, por lo cual se impide la operación del inyector hasta que se logra la presión por contacto correcta entre el orificio y la piel. El principal objetivo es estirar la epidermis sobre el orificio de descarga y aplicar el medicamento presurizado a una velocidad que es mayor que la que necesitaría la epidermis para deformarse y apartarse del orificio.

10 El documento de patente de los EE.UU. 5.480.381, T. Weston, describe un medio para presurizar el medicamento a una velocidad suficientemente elevada como para perforar la epidermis antes de tener tiempo para deformarse alejándose del orificio. Por otro lado, el dispositivo capta directamente que la presión del orificio de descarga en la epidermis del sujeto se encuentra a un valor predeterminado como para permitir la operación del inyector. El dispositivo se basa en una leva y un mecanismo seguidor de la leva para el secuenciamiento mecánico, y contiene una cámara provista de una salida para el líquido destinada a expulsar el líquido, y una pieza de impacto, para diseminar el líquido.

15 El documento de patente de los EE.UU. con el número 5.891.086, T. Weston, describe un inyector sin aguja, que contiene una cámara, la cual se carga previamente con un gas presurizado, que ejerce una fuerza constante sobre una pieza de impacto, para golpear los componentes de un cartucho y expulsar una dosis del medicamento. Este dispositivo contiene una perilla de ajuste que fija una dosis y el intervalo de impacto, y emplea la captación de la presión de contacto directa para iniciar la inyección.

20 Es posible suministrar varios agentes biológicamente activos en formulaciones viscosas utilizando el inyector sin aguja. Este grupo podría consistir (aunque no taxativamente) en agentes antiinflamatorios, agentes antibacterianos, agentes antiparasitarios, agentes antifúngicos, agentes antivirales, agentes antineoplásicos, agentes analgésicos, anestésicos, vacunas, agentes para el sistema nervioso central, factores de crecimiento, hormonas, antihistamínicos, agentes osteoinductores, agentes cardiovasculares, agentes antiulcerosos, broncodilatadores, vasodilatadores, agentes anticonceptivos y agentes para mejorar la fertilidad, interferón alfa, hormona de crecimiento, fármacos para la osteoporosis, incluso análogos y fragmentos de PTH y PTH, fármacos para combatir la obesidad, fármacos psiquiátricos, antidiabéticos, para combatir la infertilidad femenina, el SIDA, el tratamiento de retraso de crecimiento en los niños, la hepatitis, la esclerosis múltiple, las cefaleas migrañosas y las reacciones alérgicas.

Otro ejemplo de los dispositivos de la técnica anterior que comprenden un inyector sin aguja se brinda en el documento de patente de los Estados Unidos con el número US 20050192530.

### Sumario de la invención

35 El documento de patente de los EE.UU. con el número 5.891.086 describe un dispositivo para suministrar formulaciones viscosas mediante una inyección sin aguja, para las vías s.c., i.d. o i.m., aunque no se limita a estos tipos de administración. Comprende un accionador para utilizar en forma conjunta con un cartucho, a fin de formar un inyector sin aguja; el cartucho está precargado con un líquido que se debe inyectar a un sujeto; el cartucho tiene una salida para el líquido y un pistón libre que está dentro de la salida para el líquido, en contacto con el líquido; dicho accionador comprende:

(a) una estructura que tiene una porción delantera adaptada para conectarse al cartucho;

(b) una pieza de impacto montada dentro de dicha estructura, dentro de la porción delantera, para que pueda desplazarse desde una primera posición hacia la porción delantera, para golpear el pistón libre cuando se conecta un cartucho y seguir moviendo el pistón libre hacia el salida para el líquido, por lo cual se expulsa una dosis del líquido a través de la salida para el líquido en el cartucho;

(c) una cámara dentro de dicha estructura precargada con gas presurizado y conectada con dicha pieza de impacto, de modo tal que dicho gas presurizado esté en constante comunicación con la pieza de impacto y ejerza una fuerza constantemente sobre ella, para empujar normalmente dicha pieza de impacto hacia la salida para el líquido y

(d) un sujetador dentro de la citada estructura, que engancha dicha pieza de impacto para impedir que la pieza de impacto se desplace hacia la porción delantera, en respuesta a dicha fuerza ejercida mediante el citado gas presurizado y que se monta para que pueda salirse del enganche con dicha pieza de impacto a una posición de disparo, donde dicho sujetador permite ese movimiento.

La presente invención describe diversas formulaciones viscosas que se pueden suministrar usando un inyector sin aguja, lo cual incluye el inyector del documento 5.891.086. Estas formulaciones abarcan varios polímeros, vehículos, así como también, API [*Active Pharmaceutical Ingredient*, principio activo farmacéutico] en diversas formas físicas.

Un aspecto de la invención consiste en un período de suministro conveniente de formulaciones de alta viscosidad.

Otro aspecto de la invención se refiere a un dolor aceptable vinculado con la inyección de formulaciones de alta viscosidad.

5 Otro aspecto de la invención se refiere al temor a las agujas relacionado con la inyección de formulaciones de alta viscosidad.

Otro aspecto de la invención se refiere al peligro de lastimarse como consecuencia de los pinchazos de las agujas y la contaminación cruzada asociada con la inyección de formulaciones de alta viscosidad.

Otro aspecto de la invención se refiere a la preparación asociada con la inyección de formulaciones de alta viscosidad, suministrando un inyector precargado, desechable, para un solo uso.

10 Otro aspecto de la invención se refiere al perfil de liberación del fármaco asociado con la inyección de formulación "depot" (de depósito o liberación prolongada) de alta viscosidad, en especial, sistemas que erosionan las superficies.

Estos y otros aspectos de la invención resultarán evidentes para los expertos en la materia, tras la lectura de los detalles sobre los dispositivos y la metodología, según se describe más detalladamente a continuación.

#### Breve descripción de los dibujos

15 Los conceptos de la invención se entenderán con mayor profundidad luego de la descripción detallada al leerse en forma conjunta con los dibujos adjuntos. Cabe destacar que, de acuerdo con la práctica común, los diversos atributos de los dibujos no están representados a escala. Por el contrario, las dimensiones de los distintos atributos están expandidas o reducidas arbitrariamente, con fines explicativos. Incluidas en los dibujos se encuentran las siguientes figuras:

20 La figura 1 muestra la relación de la longitud del orificio a la longitud crítica para la abertura de salida de la boquilla del inyector sin aguja. La relación es inferior a 10 para viscosidades menores que 10.000 cS —por lo cual no hay pérdida viscosa, aun con fluidos viscosos.

25 La figura 2 es un gráfico que muestra el efecto de la viscosidad sobre la duración de aplicación de la inyección para el suministro con una aguja (blanco), en comparación con el suministro sin aguja (negro). Ambos métodos suministraron 0,5 ml de fluido no tixotrópicos. Las inyecciones con aguja usaban una aguja 23 G, con una fuerza manual máxima que podía aplicarse mediante un *tester* (aproximadamente 20 N / 5 lbF).

La figura 3 es un gráfico que muestra los tiempos de aplicación de la inyección de una aguja y jeringa contra el inyector sin aguja; ambos ejes usan escalas logarítmicas.

#### Descripción detallada de la invención

30 Antes de describir los presentes dispositivos, formulaciones y métodos, debe entenderse que esta invención no se limita a las realizaciones descritas en particular, dado que por supuesto, estas pueden cambiar. También debe entenderse que la terminología empleada aquí cumple solo fines descriptivos de las realizaciones particulares, y no pretende ser limitativa, pues el alcance de la presente invención solo estará limitado por las reivindicaciones adjuntas.

35 En caso de que se presente un intervalo de valores, debe entenderse que también se describe específicamente cada valor interviniente, hasta el décimo de la unidad del límite inferior, entre los límites superior e inferior de ese intervalo, salvo que el contexto indique claramente lo contrario. Cada intervalo menor entre cualquier valor estipulado o valor interviniente en un intervalo declarado y cualquier otro valor declarado o interviniente en ese intervalo declarado queda comprendido dentro de la invención. El límite superior y el límite inferior de estos intervalos menores pueden incluirse o excluirse en el intervalo de un modo independiente, y cada intervalo en que cualquiera, ninguno o ambos límites estén incluidos en los intervalos menores también queda comprendido dentro de la invención, con sujeción a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo indicado. En caso de que el intervalo indicado incluya uno de los límites o ambos, los intervalos que excluyen cualquiera o ambos límites incluidos también están incluidos en la invención.

45 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos empleados aquí tienen el mismo significado que comprende comúnmente cualquier experto en la materia a la cual pertenece la invención. Pese a que puede usarse cualquier método y material similar o equivalente a los aquí descritos en la práctica o pruebas de la presente invención, ahora se describen ciertos métodos y materiales potenciales y preferidos.

50 Cabe destacar que conforme se emplea en la presente y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una" y "la/el" incluyen los referentes en plural, salvo que el contexto claramente indique lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "una formulación" incluye una pluralidad de tales formulaciones, y la referencia "al polímero" incluye la referencia a uno o más polímeros y equivalentes de los mismos conocidos para los expertos en la materia y así sucesivamente.

Las publicaciones aquí explicadas se brindan exclusivamente por su divulgación previa a la fecha de presentación de la presente solicitud. Ninguno de los contenidos de este documento puede interpretarse como una admisión de que la presente invención no goza del derecho de antedatarse a cualquier publicación de esta naturaleza en virtud de la invención anterior. Asimismo, las fechas de publicación provistas pueden diferir de las fechas de publicación reales que pueden requerir una confirmación independiente.

Definiciones

Peso específico: relación de la densidad de un compuesto a la del agua.

Centipoise y centistokes: se trata de medidas de viscosidad diferentes; no solo de unidades diferentes. El centipoise es una medición dinámica de la viscosidad, en tanto que el centistoke es una medición cinemática de la viscosidad. La conversión de centistoke y centipoise a unidades s.i. se brinda a continuación:

$$1 \text{ cS} = 0,0001 \text{ m}^2/\text{s} \qquad 1 \text{ cP} = 0,001 \text{Ns/m}^2$$

Conversión de centistoke a centipoise:

$$\text{centipoise} = \text{centistoke} \times \text{peso específico de líquido}$$

Por formulación habrá de entenderse cualquier líquido, sólido u otro estado de la materia que se pueda inyectar. Las formulaciones preferidas son formulaciones líquidas. Las formulaciones incluyen, aunque no taxativamente, las que contienen excipientes que son adecuados para la inyección, y que contienen uno o más principios activos farmacéuticos. Los aspectos de la invención se ponen generalmente de manifiesto cuando se usan formulaciones cuyas viscosidades son tan altas que dicha formulación no puede administrarse por vía inyectable sin que ello ocasione problemas significativos.

“Depot” [depósito, liberación prolongada] hace referencia al líquido para el suministro de un fármaco después de la administración a un animal de sangre caliente, que ha formado un gel.

Erosión homogénea: la velocidad de penetración del agua en el dispositivo sólido supera la velocidad a la cual se erosiona el polímero (es decir, se transforma en productos hidrosolubles), conduce a un proceso de erosión que se produce en todo el volumen del dispositivo, lo cual se verifica con la mayoría de los polímeros hidrofílicos usados en el suministro de un fármaco actualmente.

Erosión superficial: la velocidad de penetración del agua en el dispositivo sólido es más lenta que la velocidad a la cual se erosiona el polímero. El polímero comienza a erosionarse antes de que el agua haya penetrado en todo el volumen del dispositivo.

“Biodegradable” significa que el polímero, el copolímero o el sistema de suministro del fármaco puede descomponerse químicamente o degradarse dentro del cuerpo para formar componentes no tóxicos. La velocidad de degradación puede ser la misma que la velocidad de liberación del fármaco u otra diferente.

Unidades s.i.: sistema de unidades internacionales.

API: *Active Pharmaceutical Ingredient* [principio activo farmacéutico] o fármaco.

<b>Fármaco</b>	<b>Marca</b>	<b>Empresa</b>	<b>Polímero</b>	<b>Vía</b>	<b>Aplicación</b>
Acetato de buserelina	Profact®Depot, Suprefact®Depot	Hoeschst Marion Roussel	PLGA	Implante s.c.	Cáncer de próstata
Acetato de goserelina	Zoladex®Depot	Astra Zeneca	PLGA	Implante s.c.	Cáncer de próstata, endometriosis
Acetato de leuporelina	Lupron®Depot, Enantone®Depot Enantone®Gyn Depot Trenantone®Depot	Takeda-Abbott	PLGA PLA	Suspensión <i>depot</i> de 3 meses, Suspensión de 1 mes Suspensión de 3 mes	Cáncer de próstata, endometriosis
Acetato de octreotida	Sandostatin LAR®Depot	Novartis Pharma	PLGA	Suspensión s.c.	Supresión GH, anticancerígeno
Triptorelina	Dcapeptyl®Depot	Debpharma	PLGA	Inyección <i>depot</i> s.c.	Agonista de LHRH, cáncer de próstata

Fármaco	Marca	Empresa	Polímero	Vía	Aplicación
Hormona de crecimiento humana recombinante	Nutropin@Depot (comercialización interrumpida desde junio de 2004)	Genentech-Alkermes	PLGA	Inyección mensual s.c.	Deficiencia de la hormona de crecimiento

**Tabla 1: Ejemplos de sistemas de liberación controlada, de péptido/proteína basados en PLGA.**

Conversión de centistoke a centipoise:

Centipoise = centistoke x peso específico del líquido.

El peso específico de un líquido es equivalente a su densidad, en la cual el agua tiene una densidad de uno.

- 5 El centipoise y los centistokes son mediciones diferentes de la viscosidad; no se trata simplemente de unidades diferentes. El centipoise es una medición dinámica de la viscosidad, en tanto que el centistoke es una medición cinemática de la viscosidad. La conversión de centistoke y centipoise a unidades s.i. se brinda a continuación:

$$1 \text{ cS} = 0,0001 \text{ m}^2/\text{s} \qquad 1 \text{ cP} = 0,001 \text{ Ns/m}^2$$

### Invencción en general

- 10 La invención incluye dispositivos inyectores sin aguja, que se cargan con recipientes que incluyen formulaciones de alta viscosidad; estos comprenden un fármaco farmacéuticamente activo, en el que la formulación de alta viscosidad es difícil de inyectar usando un dispositivo inyector hipodérmico sin aguja. Tal como se muestra en la figura 3, un dispositivo inyector sin aguja de la invención puede incluir formulaciones que superen en un intervalo relativamente amplio, tales como de 1 cS a 10.000 cS o más, a una temperatura aproximada de 20°C y aun así, suministrar 0,5 ml de la formulación en menos de 0,10 segundos aproximadamente. Esto se obtiene utilizando un dispositivo inyector sin aguja con una boquilla que tenga una abertura y una longitudes tales como para que sea posible administrar 0,5 mg o más de la formulación con una viscosidad comprendida en el intervalo de 1 cS a 10,000 cS aproximadamente desde el dispositivo inyector sin aguja, a través de la boquilla y en el paciente, en 0,1 segundo aproximadamente.

- 20 Un aspecto del método de inyectar a un paciente puede incluir a cualquier paciente e incluye pacientes humanos. El método consiste en cargar una formulación líquida en un dispositivo inyector sin aguja. La formulación comprende un fármaco farmacéuticamente aceptable en un vehículo. La formulación tiene una viscosidad como la que se describe en la presente viscosidad, que preferiblemente varía entre aproximadamente 5 cS o más, a una temperatura cercana a los 20 °C. Cuando la formulación se carga en el inyector sin aguja, aproximadamente 5 ml de la formulación o más de la formulación se extruden desde el dispositivo en un chorro fino, a través de la boquilla de salida del dispositivo. El chorro se extrude a una velocidad tal que el chorro penetra en la piel del paciente, que puede ser un paciente humano. Se extruden 5 ml de formulación desde la boquilla del dispositivo a través de la piel en aproximadamente 0,1 segundo o menos.

- 30 La formulación puede incluir partículas tales como micropartículas y, además, un agente que afecte la viscosidad de la formulación, lo cual puede aumentar la viscosidad o reducirla, según las necesidades. Estos agentes que aumentan la viscosidad se describen en el documento de patente de los EE.UU. con el número 6.667.061 e incluyen compuestos tales como carboximetilcelulosa sódica. La formulación también puede incluir agentes humectantes u otros componentes que generalmente pueden hallarse en las formulaciones inyectables. La invención incluye recipientes que se diseñan específicamente para usar con relación a los dispositivos inyectores sin aguja; los recipientes llevan cargadas las formulaciones de la invención, que son particularmente adecuadas para la inyección de la manera que de describe en la presente. Ciertas formulaciones se han diseñado de manera tal que cuando la formulación se inyecta, la viscosidad de la formulación se incrementa debido a que la temperatura corporal forma un implante sólido o sólido en el paciente. Tales formulaciones son de utilidad, en particular con respecto a la provisión de la liberación controlada del fármaco contenido dentro de la formulación.

- 40 El mercado farmacéutico internacional está creciendo a pasos agigantados. Se espera que este crecimiento continúe y que tal vez, se incremente todavía más. Las revoluciones genómica y proteómica, combinadas con enormes avances en el desarrollo de las proteínas, anticuerpos monoclonales y otras áreas han implicado que el mercado para los fármacos inyectables está creciendo probablemente con mayor rapidez que la mayoría de ellos, dado la parte predominante de estas moléculas son demasiado grandes y/o frágiles como para ser suministradas por otros métodos tales como por la vía oral.

- 50 Los sistemas de liberación controlada (CR, *controlled release*) para el suministro de fármacos se emplean para mejorar la respuesta terapéutica brindando niveles sanguíneos que sean más congruentes y estables en comparación con las formas de dosificación de liberación inmediata. Pueden dar como resultado una reducción en las reacciones adversas, dado que se requiere menos fármaco y que el fármaco puede dirigirse al lugar *in vivo*, evitando altos niveles sistémicos. Como consecuencia de la liberación dirigida y controlada, el cumplimiento del paciente puede mejorar, porque las frecuencias de dosificación son menores y los regímenes de administración son

más sencillos. Con niveles dirigidos y más sostenidos y predecibles, también es posible mejorar la eficacia. Los sistemas de suministro parenterales de CR de fármacos incluyen: suspensiones, liposomas, microesferas, geles e implantes. Es posible usar microesferas minúsculas y dispositivos implantables de mayor tamaño para modificar la liberación durante períodos que pueden extenderse de meses a años. Estos sistemas de suministro cada vez se usan más en la industria farmacéutica para suministrar fármacos destinados al tratamiento o a la prevención de una variedad de enfermedades.

Además, muchas compañías farmacéuticas han desarrollado o están desarrollando formulaciones de liberación sostenida, para obtener un mejor efecto farmacológico y/o una menor frecuencia de inyección.

Sin embargo, es difícil formular muchas de estas moléculas en soluciones estables que sean lo suficientemente concentradas como para inyectar una dosis con un tamaño razonable (< 1 ml). Estas formulaciones también son normalmente de una alta viscosidad —algunas presentan incluso una viscosidad gelatinosa, de varios Poises. Esto significa que no son prácticas para inyectar usando una aguja y jeringa convencionales.

Viscosidad frente a la duración de aplicación de la inyección

Luego se llevó a cabo una prueba de laboratorio para comprender las dificultades de inyectar líquidos viscosos usando una aguja y una jeringa y para determinar si la teoría es aplicable. Se expulsaron unos fluidos viscosos a través de una aguja, utilizando una jeringa manual y se registró cuánto se tardaba en aplicar la inyección con una fuerza aplicada dada. Los detalles experimentales y los resultados se describen de un modo pormenorizado en la sección de los ejemplos.

Los resultados de este estudio indicaron que los inyector sin aguja con una boquilla que tiene una relación sustancialmente mayor de orificio/longitud, en comparación con una aguja convencional, son capaces de suministrar formulaciones a una alta presión de impulsión y tienen el potencial de suministrar líquidos que son miles de veces más viscosos que los que se pueden suministrar usando una aguja y jeringa.

Perfil mejorado de la liberación del fármaco para las formulaciones de erosión superficial

Al inyectarse con una aguja y una jeringa, la mayoría de los “depots” forman un depósito sustancialmente esférico. En contraposición, un inyector sin aguja puede adoptar una forma más diseminada y compleja, con una relación de superficie a volumen que supera la de una esfera. Un *depot* esférico se prefiere menos para los sistemas de erosión superficial, porque a medida que el *depot* se erosiona, el área superficial se reduce conforme disminuye el volumen. Una forma preferida sería una lámina o una forma similar a una lámina. Este tipo de forma no se reduciría sustancialmente en área superficial a medida que el *depot* se erosiona. Por lo tanto, los inyector sin aguja tienen la capacidad de mejorar realmente la cinética de liberación del fármaco de un *depot*, lo cual deriva en un índice de liberación del fármaco más constante.

Los ejemplos de sistemas de erosión superficial incluyen las familias de polímeros de polianhidruros y poli(orto-ésteres) En 1985, Langer y su grupo desarrollaron el polianhidruro ácido poli[bis(p-carboxifenoxi)]propansebásico (P(CPP: SA)), un polímero extremadamente hidrofóbico, con erosión controlada de la superficie. Gliadel ingresó al mercado estadounidense en 1996, y hoy en día está aprobado en varios países del mundo. Los estudios han dado cuenta de dónde se han usado los poliortésteres, tanto para aplicaciones con moléculas pequeñas, como con macromoléculas (Heller y colaboradores. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 50 (2000) 121±128, documento de patente de los EE.UU. con el número 6.667.371).

Dolor durante la aplicación de la inyección

El dolor y las molestias en el lugar donde se aplica la inyección pueden ser los responsables de que los pacientes rechacen las inyecciones *depot*. *J Clin Psychiatry*. 2001 Nov; 62(11):855-9 presentaron un estudio en el que unas inyecciones *depot* de medicaciones antipsicóticas para pacientes con esquizofrenia fueron evaluadas para determinar el dolor que producían. Las inyecciones *depot* causaban dolor, que alcanzó su nivel máximo inmediatamente después de la inyección. Existió una correlación entre el dolor reportado en el sitio de aplicación de la inyección y el efecto que tuvo en la actitud de los pacientes hacia la inyección *depot*, según lo manifestaron los mismos pacientes.

De acuerdo con el prospecto de Nutropin Depot, en estudios en los que participaron 138 pacientes pediátricos tratados con Nutropin Depot, las reacciones adversas más comunes fueron las reacciones en el lugar de aplicación de la inyección, que se presentaron en casi todos los pacientes. En promedio, se informaron de 2 a 3 reacciones en el lugar de aplicación de la inyección, por cada inyección. Estas reacciones incluyeron: nódulos (61 % de las inyecciones), eritema (53 %), dolor después de la inyección (47 %), dolor durante la administración de la inyección (43 %), hematomas (20 %), picazón (13 %), lipoatrofia (13 %) e inflamación o hinchazón (8 %). La intensidad de estas reacciones por lo general se calificó de leve a moderada, reportándose ocasionalmente el dolor durante la aplicación de la inyección como severo (7 %). Cooper y colaboradores informaron (*Anaesthesia*, Volumen 55, Edición 3, página 247, marzo de 2000) un dolor significativamente menor al aplicar la inyección con el inyector sin aguja que con la aguja de 25G.

En un estudio que implicaba comparar el dolor para el suministro sin aguja y con aguja y jeringa, mediante el uso de una escala visual, el 60 % de los sujetos informó que no hubo dolor al aplicar la inyección con el inyector sin aguja, con comparación con el 30 % de los sujetos que recibieron la inyección con aguja y jeringa. El 41 % de los sujetos informó niveles de dolor de 4 o menos, en tanto que el 65 % de los sujetos informó este grado de dolor con la aguja y la jeringa (Stout y colaboradores, *Drug Delivery Technology*, abril de 2004, volumen 4, n.º 3).

#### Formulaciones viscosas de liberación controlada

En la presente se detalla una serie de compuestos específicos, así como también, descripciones de compuestos que se pueden usar en formulaciones para inyectores sin aguja. Además, se describen numerosas patentes y publicaciones para enseñar otras formulaciones que se podrían usar con relación a la invención. No obstante ello, es importante destacar que la invención se dirige a formulaciones de alta viscosidad y que tales formulaciones de alta viscosidad son, en general, formulaciones que se comportan de una manera tal como la que se muestra en la figura 3. Específicamente, a 20°C aproximadamente, la formulación tendrá una viscosidad tal que su lectura variará en un intervalo de aproximadamente 1 a 10.000 cS y podrá suministrarse mediante un dispositivo inyector sin aguja, al cabo de 0,1 segundo aproximadamente. Los ejemplos de formulaciones específicas incluyen las que tienen una viscosidad comprendida en el intervalo de 100 aproximadamente a 10.000 cS, a 20°C aproximadamente y que se pueden suministrar (0,5 ml) mediante un dispositivo inyector sin aguja al cabo de 0,1 segundo aproximadamente. En general, cuando estas formulaciones se administran mediante una inyección con aguja hipodérmica, la inyección requiere unos 10 segundos o más. En consecuencia, las formulaciones y los compuestos descritos a continuación deben ser revisados y considerados por los expertos en la materia teniendo en cuenta la obtención de niveles de viscosidad deseados tales que la formulación (0,5 ml) pueda suministrarse usando un dispositivo inyector sin aguja, en 0,1 segundo aproximadamente y que no pudieran suministrarse fácilmente mediante un dispositivo inyector con aguja hipodérmica en un período tan breve, o más específicamente, las formulaciones en las cuales el dispositivo inyector con aguja hipodérmica requiera más de 1 segundo, más de 2 segundos, más de 3 segundos o más de 10 segundos para completar la inyección.

Un ejemplo de una formulación polimérica de liberación sostenida que se puede suministrar mediante una inyección sin aguja podría emplear poli(ortoésteres) como vehículo. Por ejemplo, véanse los documentos de patente de los EE.UU. con los siguientes números: 4.304.767; 4.957.998; 5.968.543 y el documento de patente con el número WO 02/092661, así como también *Adv. Polymer Sci.*, 107, 41-92 (1993) y las referencias citadas en la presente. Las viscosidades de estos polímeros de liberación controlada fueron informados en el intervalo de 1500 cP (véase *Biomaterials*, 23, 2002, 4397-4404). Se requirieron fuerzas considerablemente superiores para polímeros de mayores pesos moleculares (véase *Adv. Drug Del Reviews*, 53, 2001, 45-73).

La invención puede usarse en los casos en los que el agente farmacéutico se seleccione de un grupo que consiste en: anticuerpos o anticuerpos monoclonales, agentes antiinflamatorios, agentes antibacterianos, agentes antiparasitarios, agentes antifúngicos, agentes antivirales, agentes antineoplásicos, agentes analgésicos, anestésicos, vacunas, agentes para el sistema nervioso central, factores de crecimiento, hormonas, antihistamínicos, agentes osteoinductores, agentes cardiovasculares, agentes antiulcerosos, broncodilatadores, vasodilatadores, agentes anticonceptivos y agentes para mejorar la fertilidad, interferón alfa, fármacos para combatir la osteoporosis, lo cual incluye análogos y fragmentos de PTH y PTH, fármacos para combatir la obesidad, fármacos psiquiátricos, antidiabéticos, para combatir la infertilidad femenina, el SIDA, para el tratamiento del retraso en el crecimiento infantil, la hepatitis, la esclerosis múltiple, las cefaleas migrañosas y las reacciones alérgicas.

Es posible usar la invención en los casos en los cuales el agente farmacéutico es un polipéptido o una proteína seleccionada del grupo que consiste en: oxitocina, vasopresina, hormona adrenocorticotrópica, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*), prolactina, luliberina, hormona liberadora de la proteína luteinizante (LHRH, *luteinizing hormone releasing hormone*), agonistas de la LHRH, antagonistas de la LHRH, hormona de crecimiento (humana, porcina, bovina, etc.), factor liberador de la hormona de crecimiento, insulina, eritropoyetina, somatostatina, glucagón, interleucina-2 (IL-2), interferón alfa, beta o gamma, gastrina, tetragastrina, pentagastrina, urogastrona, secretina, calcitonina, encefalinas, endorfinas, angiotensinas, hormona liberadora de la tirotrópina (TRH, *thyrotropin releasing hormone*), factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*), factor de crecimiento nervioso (NGF, *nerve growth factor*), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*), factor estimulante de colonias de macrófagos-granulocitos (GM-CSF, *granulocyte macrophage-colony stimulating factor*), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF, *macrophage-colony stimulating factor*), heparinasa, proteína morfogénica ósea (BMP, *bone morphogenic protein*), hANP, péptido del tipo glucagón (GLP-1, *glucagon-like peptide*), interleucina-11 (IL-11), renina, bradícina, bicitracinas, polimixinas, colistinas, tirocidina, gramicidinas, ciclosporinas y análogos sintéticos, modificaciones y fragmentos farmacológicamente activos de los mismos, enzimas, citocinas, anticuerpos, vacunas y polímeros, que pueden ser copolímeros o conjugados que comprenden poli(ortoésteres).

Las formulaciones de la invención pueden incluir un polímero seleccionado del grupo que consiste, aunque no taxativamente, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico y sus mezclas o la formulación incluye [SIC]

Las formulaciones de la invención pueden incluir un material polimérico seleccionado del grupo que consiste, entre

otros: copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico, y sus mezclas.

En una realización de la invención, al formulación es capaz de formar un *depot* [depósito].

En una realización de la invención, la formulación está en una forma polimérica, copolimérica o conjugada, usando péptidos u otros conjugados, donde:

- 5 Los polímeros, copolímeros o conjugados comprenden metacralato o  
 donde dichos polímeros, copolímeros o conjugados comprenden caprolactona o  
 donde dichos polímeros, copolímeros o conjugados comprenden quitosán o  
 donde dichos polímeros, copolímeros o conjugados comprenden polianhidruros o  
 donde dichos polímeros, copolímeros o conjugados comprenden polietilenglicol o
- 10 donde dichos polímeros o copolímeros comprenden polifosfoésteres o  
 donde dichos polímeros, copolímeros o conjugados comprenden polifosfosfacenos o  
 donde dichos polímeros, copolímeros o conjugados comprenden dextrano u otros carbohidratos o azúcares o  
 donde dichos polímeros, copolímeros o conjugados comprenden dendrímeros u otros polímeros de estrella, tales como fulerenos o
- 15 donde dichos polímeros, copolímeros o conjugados se encuentran en una forma coloidal o suspensión o  
 donde dichos polímeros, copolímeros o conjugados están en una forma entrecruzada o presentes como cristales o nanocristales o  
 donde dichos polímeros, copolímeros o conjugados son partículas o nanopartículas de fosfato de calcio o  
 donde dichos polímeros, copolímeros o conjugados comprenden poliéster o
- 20 donde dichos polímeros, copolímeros o conjugados comprenden ácido hialurónico o  
 donde dichos polímeros, copolímeros o conjugados comprenden colágeno o  
 donde dichos polímeros, copolímeros o conjugados comprenden gelatina o  
 donde dichos polímeros, copolímeros o conjugados comprenden dextrano o  
 donde dichos polímeros, copolímeros o conjugados comprenden anfifilos o
- 25 donde dichos polímeros, copolímeros o conjugados comprenden lípidos y varios aglomerados físicos de lípidos con o sin híbridos de polímero lo cual incluye, aunque no taxativamente, liposomas, formas hexagonales o  
 donde dichos polímeros, copolímeros o conjugados comprenden metacrilamidas  
 donde dichos polímeros, copolímeros o conjugados comprenden óxidos de polietileno o  
 donde dichos polímeros, copolímeros o conjugados comprenden lípidos emulsionables o
- 30 donde el material del vehículo líquido no polimérico, no soluble en agua es isobutirato de acetato de sacarosa o  
 donde dichos polímeros, copolímeros o conjugados comprenden fosfato de calcio o  
 donde comprenden, entre otras cosas un constituyente un azúcar polimérico, encapsulado, disperso, suspendido o constituyentes de carbohidrato o donde  
 la formulación es una suspensión aceitosa o
- 35 la formulación se encuentra en forma de cristales líquidos.

Liposomas

- 40 Los vehículos de fosfolípidos como sistemas de suministro del fármacos fueron redescubiertos como "liposomas" en 1965, por Bangham [Bangham y colaboradores., J.Mol.Biol. 13 (1) (1965) 238-252.]. A principios de los noventa, ingresaron al mercado tres productos para inyección intravenosa: Ambisome® para el tratamiento micótico sistémico, y dos formulaciones quimioterapéuticas de liposomas (Doxil® y Daunosome®). La vasopresina atrapada en liposomas PEGilados de circulación prolongada permaneció bioactiva hasta por un mes después de la inyección

intravenosa.

Un nuevo abordaje, más que el uso de liposomas unilamelares o multilamelares, se basa en el sistema DepoFoam™. Estos liposomas multivesiculares (1-100 µm) contienen múltiples compartimientos acuosos internos no concéntricos y conducen a un aumento en la eficiencia de encapsulamiento. Tras la inyección subcutánea, la liberación del péptido encapsulado y la proteína demostró ser prolongada, de hasta 7 días para la Depolinsulin y de hasta 3 semanas para la formulación de DepoLeuprolide® [Ye, Q y colaboradores., DepoFoam technology, J.Control.Rel. 64 (1-3) (2000), 155-166.].

La empresa Novosom AG ha patentado un novedoso sistema *depot* basado en liposomas para proteínas y péptidos. Los *depots* Cagicles® se producen mediante un método en dos etapas: primero, las proteínas se disuelven en un medio acuoso y luego se agregan a soluciones de sustancias formadoras de membranas, que se seleccionan de manera tal que la membrana resultante entre en una reacción mutua reversible con la proteína. Este proceso en condiciones moderadas posibilita el incremento en la tasa de encapsulamiento por sobre el 30 % de la proteína incorporada. Por otro lado, fue viable una liberación sostenida de proteína durante un mes, tras la inyección subcutánea o intramuscular de los *depots* Cagicles® [Panzer, S., Novosom AG, solicitud n.º 2000-EP 11079, patente con el número WO 2001034115 (2000)]. Estos estudios han demostrado la aplicabilidad básica de los liposomas. Los beneficios de solubilidad de los liposomas son ampliamente conocidos y se han informado.

Nanopartículas y microesferas lipídicas

Las nanopartículas lipídicas sódicas (SLN, *solid lipid nanoparticles*) representan un sistema de vehículo coloidal basado principalmente en triglicéridos. Debido a su naturaleza hidrofóbica y a lo reducido de su tamaño, las SLN pueden ser más apropiadas para la incorporación de fármacos lipofílicos, que se pueden disolver fácilmente en la mezcla derretida. Por ejemplo, solo pueden incorporarse cantidades menores de lisozima en diversos lípidos (Almeida y colaboradores, Int. J .Pharm. 149 (2) (1997) 255-265). Las nanopartículas lipídicas sódicas tienen potencial encapsular fármacos de baja solubilidad (por ejemplo, paclitaxel), para la aplicación de SLN con superficie modificada en el direccionamiento de fármacos, o puede ser para usar como adyuvante para las vacunas. Asimismo, puede teorizarse que las SLN pueden aplicarse para el suministro oral de fármacos en forma de dispersiones acuosas o de manera alternativa, se pueden usar como aditivos en formas tradicionales de dosificación, tales como comprimidos, cápsulas o pelets.

El documento de patente de los EE.UU. con el número 6.277.413 describe una microesfera biodegradable que tiene una matriz; la matriz comprende al menos un tipo de polímero biodegradable, y al menos un tipo de lípido; y una sustancia fisiológicamente activa que puede liberarse a partir de la microesfera biodegradable.

Cristales lipídicos

El documento de patente europea con el número EP 0767.656BI describe una composición farmacéutica, que se basa en éster de glicerol y contiene glicerol diacílico, así como también fosfolípido/s, o un grupo no polar que contiene agua, glicerol, etilenglicol o propilenglicol. Las proporciones entre los componentes se ajustaron para formar una fase L2 o una fase cristalina líquida, donde el material biológico se dispersa o disuelve en la fase cristalina líquida o L2.

Suspensiones aceitosas

Generalmente, la viscosidad de los medios aceitosos es considerablemente superior a la viscosidad de una fase acuosa, tales como un tampón. Por tanto, la liberación del fármaco puede prolongarse implementando suspensiones aceitosas. Además, la viscosidad del vehículo aceitoso puede aumentar aún más mediante la adición de agentes gelificadores, tales como monoestearato de aluminio, posibilitando de este modo el control de parámetros del proceso como solubilidad del fármaco y tasa de transferencia del fármaco. Otro aspecto importante del uso de aceites como vehículo del fármaco se refiere al coeficiente de distribución de los compuestos en el medio aceitoso y el tejido circundante. Un fármaco lipofílico con un alto coeficiente de distribución se acumulará básicamente en el medio aceitoso, lo cual resulta en otra desaceleración de acciones farmacológicas eficaces.

Durante varios años, se han dispersado diversos péptidos y proteínas en aceites para diseñar formulaciones de liberación sostenida. Nestor y colaboradores. ya en 1979 patentaron el desarrollo de formulaciones *depot* inyectables de acción prolongada para análogos súper agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH), que aplican aceites tales como aceite de maní o aceite de sésamo y un agente gelificante, tal como estearato de aluminio [Nestor y colaboradores, Syntex Inc., documento de patente de los EE.UU. con el número 4.256.737 (1979).].

Hidrogeles

Los hidrogeles termorreversibles son de gran interés en el suministro de fármacos. Estos incluyen materiales en gel termosensibles, que incluyen copolímeros de bloques de poli(etilenglicol)/poli(propilenglicol) (poloxámeros), copolímeros de bloques de poli(etilenglicol)/poli(butilenglicol), poloxámero-g-poli(ácido acrílico) y copolímeros de N-isopropilacrilamida que denotan una transición sol a gel en soluciones acuosas. Los copolímeros de dibloques de

poli(óxido de etileno) (PEG) y poli(ácido láctico) (PLA), y copolímeros de tribloques de PEG-PLGA- PEG también se usan como hidrogeles alternativos con los que se obtendrían sistemas de suministro de fármacos biodegradables e inyectables en condiciones fisiológicas. Ciertos polímeros naturales que incluyen gelatina, agarosa, amilasa, amilopectina, derivados de celulosa, carrageenina y gelán, denotan una conducta de gelificación termorreversible.

5 Algunos derivados de celulosa de polímeros naturales, tales como metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, denotan una conducta de termogelificación inversa (gelificación a temperaturas elevadas). La viscosidad de estos hidrogeles es una preocupación para el suministro parenteral. La viscosidad de estos hidrogeles puede ser extremadamente elevada a bajos índices de cizallamiento (Eur. J. de Pharm. y Biopharm., 59, 2005, 333-342). El Poli-hidroxil-

10 metacralato se usa ampliamente en formulaciones de hidrogel (Peppas y colaboradores., European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 50, 2000, 27). El documento de patente de los EE.UU. con el número 6.602.952 describe una estructura polimérica que comprende un poli(óxido de alquileo) multifuncional, tales como un derivado de poli(etilenglicol), entrecruzado covalentemente a un polímero seleccionado del grupo que consiste en quitosana y conjugados de quitosana y un poli(óxido de alquileo) monofuncional, tales como metoxi poli(etilenglicol). En medios acuosos, la estructura polimérica forma un hidrogel.

#### 15 Formulaciones *depot* e implantables

Los dispositivos para el suministro de fármacos implantables proveen una herramienta terapéutica atractiva para una variedad de enfermedades y afecciones, en especial, cuando también se suma un efecto de liberación sostenida a la terapia. Se han desarrollado diversos dispositivos de suministro de fármacos, y se basan en diferentes mecanismos para lograr el desplazamiento del fármaco desde un depósito hasta el lugar del tratamiento. El documento de

20 patente de los EE.UU. con el número 4.938.763 describe un método para formar un implante *in situ* disolviendo un polímero termoplástico no reactivo, insoluble en agua, en un disolvente biocompatible, hidrosoluble, para formar un líquido, colocando el líquido dentro del cuerpo y permitiendo que el disolvente se disipe para producir un implante sólido. El documento de patente de los EE.UU. con el número 5.747.058 describe una composición para la liberación controlada de sustancias que incluye un material para un vehículo líquido, no polimérico, no soluble en agua, de alta viscosidad, con una viscosidad de al menos 5000 cP a la temperatura corporal, que no se cristaliza puro en condiciones ambientales o fisiológicas.

#### Suministro de macromoléculas

Las formulaciones proteicas en altas concentraciones también pueden tener propiedades físicas que incidan en la capacidad de suministrar fácilmente el fármaco proteico. Por ejemplo, las preparaciones de mayor viscosidad pueden ser difíciles de administrar mediante una inyección. Las jeringas para inyección s.c. normalmente vienen equipadas con agujas de 26 o 27 gauge (*J of Pharmaceutical Sciences*, volumen 93, edición 6, páginas 1390-1402).

Las proteínas tales como los anticuerpos monoclonales a menudo se administran con regímenes posológicos frecuentes y en dosis altas (de varios mg/kg). Dos anticuerpos, Rituxanl y Herceptinl han sido aprobados para el tratamiento del cáncer para administrar por vía intravenosa en hospitales, pero hay varios programas en curso para el uso de anticuerpos monoclonales en el tratamiento de enfermedades que pueden requerir la administración ambulatoria, y por ende, requieren el desarrollo de una vía de administración s.c. Los tratamientos con dosis altas, por ejemplo, de más de 1 mg/kg o 100 mg por dosis, requieren el desarrollo de formulaciones en concentraciones que superen los 100 mg/ml debido al pequeño volumen (< 1,5 ml) que puede administrarse por vías s.c. (*J of Pharmaceutical Sciences*, Volumen 93, Edición 6, páginas 1390-1402).

El documento de patente de los EE.UU. con el número 6.541.606 describe cristales de proteínas o formulaciones de cristales que están encapsulados dentro de una matriz que comprende un vehículo polimérico para formar una composición. Las formulaciones y composiciones aumentan la preservación de la estructura terciaria nativa biológicamente activa de las proteínas y crean un depósito que puede liberar lentamente la proteína activa donde y cuando hace falta.

#### 45 Sistemas conjugados

Los sistemas de vehículos poliméricos pueden tener ciertas ventajas sobre los vehículos no poliméricos, en lo que concierne a evitar la captación por los macrófagos. Debido a que los liposomas son vesículas esféricas, constituidos por fosfolípidos, son partículas y captadas por los macrófagos. Pueden hallarse altos niveles en el hígado y en el bazo, aun cuando a los liposomas se los trata "cautelosamente", pues se los cubre con PEG. Mientras tanto, los anticuerpos tienen la desventaja de que la mayoría de los receptores en las células tumorales también están presentes en las células normales, lo cual dificulta hallar aquellas que sean exclusivas del cáncer.

En contraposición, los polímeros hidrosolubles permiten trabajar con una sola molécula más que con una gran partícula. Para evitar el hígado y el bazo, pueden usarse polímeros hidrofílicos no cargados, tales como PEG y N-(2-hidroxipropil) metacrilamida. Cuando estos polímeros están hidratados, pueden circular en la sangre por períodos de hasta 24 horas aproximadamente (C&E News, Volumen 80, número 34, 39-47).

Los ejemplos de otros sistemas conjugados incluyen PEGilación. La PEGilación reduce la tasa de depuración del torrente sanguíneo incrementando el peso molecular aparente de la molécula. Hasta un cierto tamaño, la tasa de filtración glomerular de las proteínas es inversamente proporcional al tamaño de la proteína. La menor depuración

puede conducir a una mayor eficiencia respecto del material no PEGilado (véase Conforti y colaboradores., *Pharm. Research Commun.* Volumen 19, páginas 287, 1987 y Katre y colaboradores., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* [EE.UU.] vol. 84, páginas 1487, 1987). La conjugación podría ser *in-vitro* o *in-vivo*.

5 El documento de patente con el número WO2005034909A2 describe un polímero hiperramificado unido a un núcleo y a un grupo biológicamente activo. El grupo biológicamente activo se une al núcleo mediante un enlazador L que, en esencia, no es escindible enzimáticamente. La composición puede usarse para suministrar el grupo biológicamente activo a su objetivo.

10 El documento de patente de los EE.UU. con el número 6.946.134 describe proteínas terapéuticas fusionadas a la albúmina o a fragmentos o variantes de albúmina, que exhiben una mayor vida útil y/o una actividad más prolongada o terapéutica en solución. El rol de la albúmina como molécula del vehículo y su naturaleza inerte son propiedades deseables para usar como vehículo y transportador de polipéptidos *in vivo*. El uso de la albúmina como componente de una proteína de fusión de la albúmina como un vehículo para diversas proteínas se ha sugerido en los documentos de patente con los números WO 93/15199, WO 93/15200 y EP 413 622. También se ha propuesto el uso de fragmentos N-terminales de HA para las fusiones a los polipéptidos (EP 399 666).

15 El documento de patente de los EE.UU. con el número 5.367.051 describe polímeros que contienen amina funcionalizada con fulereno y monómeros polimerizables caracterizada por tener estabilidad a altas temperaturas, es decir, capaces de soportar una temperatura de al menos 300 grados centígrados, cuando está en forma polimerizada. Los grupos de fulereno están unidos a los polímeros a través de los grupos amina en el polímero.

20 El documento de patente con el número WO 2005073383 describe nuevas proteínas de fusión heterodiméricas, que comprenden un primer polipéptido, el cual incluye una subunidad alfa de FSH ( $\alpha$ FSH) enlazada directa o indirectamente a un complemento de unión del receptor de Fc neonatal (FcRn, *neonatal Fc Receptor*) y un segundo polipéptido que incluye una subunidad beta de FSH ( $\beta$ FSH) enlazada directa o indirectamente a un complemento de unión de FcRn. El polipéptido conjugado tiene una semivida y una biodisponibilidad más prolongadas, en comparación con las formas tradicionales de la terapia con FSH.

## 25 Dendrímeros

Los dendrímeros son estructuras poliméricas bien definidas. Los dendrímeros se basan en estructuras hiperramificadas de repetición que emanan de un núcleo central (documento de patente de los EE. con el número US 4.507.466). Los dendrímeros típicos se basan en poliamidoamina (PAMAM), imina de polietileno (PEI, *polyethylene-imine*), imina de polipropileno o polilisina. Estas macromoléculas sintéticas se ensamblan gradualmente, donde cada ciclo de reacción añade otra capa de ramificaciones (denominada "generación" [SIC]). A los dendrímeros se accede sintéticamente, por síntesis gradual, divergente de abajo a arriba o convergente de arriba a abajo. El componente estructural central es la unidad central desde la cual se extienden los dendrímeros hiperramificados de una manera radialmente simétrica. El núcleo puede proveer al menos dos grupos reactivos para la conjugación del dendrímero, también puede ser de naturaleza heterofuncional y es posible usar grupos protectores. En este último caso, el dendrímero puede ensamblarse y un compuesto huésped puede conjugarse posteriormente a un núcleo de anilina, por medio de químicas ortogonales (documento de patente con el número WO 88/01180). El núcleo y los dendrímeros forman el interior o estructura central de un dendrímero. Como consecuencia de la simetría esférica sustentada por agrupación estérica, los grupos terminales de hiperramificaciones definen el exterior. En los dendrímeros de generación posterior, las ramificaciones terminales forman corazas más bien densas, y se han descubierto vacíos internos flexibles. Se entiende que para un dendrímero dado, estas cavidades se llenan con grupos terminales plegados hacia atrás y moléculas disolventes ceñidamente coordinadas. Los dendrímeros se relacionan con micelas, similarmente bien adecuadas a los compuestos hidrofóbicos complejos. Pero en contraposición, denotan un orden estructural mayor, debido a su naturaleza monomolecular y a la ausencia de un equilibrio dinámico de varias especies. Los compuestos sintéticos solo se pueden difundir en los dendrímeros si se cumplen ciertos requisitos estructurales, tales como rigidez conformacional y chatura, haci como una distribución de carga, como por ejemplo, la afinidad a las aminas terciarias. Se han encapsulado varios compuestos apolares, tales como pireno o naftaleno en los dendrímeros.

50 En los documentos de patente con los números US 5.714.166 y WO 95/24221, se revelan conjugados de dendrímero-proteína. Los dendrímeros PAMAM de G4 están covalentemente acoplados a través de sus grupos funcionales terminales a la insulina, a la insulina con marcadores fluorescentes, avidina, anticuerpos monoclonales y bradisinina. Los grupos reactivos usados para la conjugación solo están presentes en la superficie de los dendrímeros y, por lo tanto, cualquier aducto covalente generado por el método lixiviado se asociará con el exterior del dendrímero.

55 Los dendrímeros PAMAM contienen grupos de amina libres en su superficie y se asocian fácilmente con el ADN a través de interacciones electrostáticas.

El documento de patente con el número WO 01/07469 detalla dendrímeros de polipéptidos hidrosolubles constituidos por aminoácidos de ornitina y glicina. La solicitud de patente también enseña el encapsulamiento no covalente de un oligosacárido, heparina, por dendrimerización del núcleo del dendrímero en presencia de heparina,

en condiciones moderadas. El oligosacárido se libera desde el dendrímero mediante escisión inducida por la luz de uniones W-lábiles dentro de la estructura central dendrítica. La estructura del núcleo usada aquí fue tris(2-maleimidoetil)amina.

#### Otros sistemas poliméricos

- 5 Passirani y colaboradores evaluaron el uso de heparina, dextrano y metacralato de metilo en un abordaje biomimético en el desarrollo de vehículos para fármaco que escapen la captura temprana por fagocitosis (Passirani y colaboradores, Pharm Res, 1998, 15, 1046).

10 La síntesis de copolímeros híbridos de bloques e injertados de polifosfacenos y poliestireno es una manera de combinar los atributos de ambos polímeros y generar nuevas propiedades. Muchas de las propiedades valiosas de los respectivos homopolímeros de fosfaceno y estireno pueden combinarse sin sacrificar el estado sólido general o las propiedades de solución del poliestireno y de los polímeros de polifosfaceno. El documento de patente de los EE.UU. con el número 6.392,008 describe dichas composiciones de polímeros que contienen polifosfaceno.

15 El documento de patente de los EE.UU. con el número 5.176.907 describe composiciones biocompatibles y biodegradables de poli(fosfoéster-uretanos), que comprenden poli(fosfoéster-uretanos) y métodos para el uso de un dispositivo de suministro de un fármaco y un implante.

#### Inyectores sin aguja

20 Los dispositivos inyectores específicos que se podrían usar con la presente invención incluyen los inyectores seleccionados entre IntraJect®, Biojector 2000, Iject®, Intelliject, Injex, HSI 500, Medijector vision, Mini-Ject, PenJet®, Vitajet, PMED, Avant Guardian 101, Activa, Antares, Ypsomed, Medjet, The Medical house, Am-O-Jet™, Crossject™, DermoJet® & Vacci-Jet, Hyjettor™, IM-O- JET™ y un LectraJet™.

25 La inyección sin aguja de medicaciones y vacunas representa una vía alternativa de administración que es tan eficaz como la que se efectúa con una aguja y una jeringa, pero que está libre de muchos problemas. Este método de inyección utiliza un chorro fino de medicación a alta presión, para penetrar la piel. La ausencia de agujas hipodérmicas del proceso de inyección elimina el potencial de que se produzcan lesiones por pinchazos de la aguja y simplifica el descarte. La rapidez de las inyecciones sin aguja (típicamente, 0,5 segundos o menos) mejora todavía más el cumplimiento y la aceptación por parte del paciente.

Se distinguen dos tipos de dispositivos para inyección sin aguja en uso actual, según el origen de la fuerza que impulsa las inyecciones: ya sea mediante un resorte o por gas comprimido. Cada uno de estos diseños presenta ventajas y desventajas particulares.

- 30 Los dispositivos que funcionan con un resorte tienen la ventaja de que son pequeños y livianos. También son relativamente baratos y duraderos. Las desventajas de este tipo de inyector surgen de la cantidad limitada de fuerza generada por un resorte helicoidal que, en cierta medida, reduce la versatilidad de esta clase de inyector.

35 Los ejemplos de dispositivos para inyección sin aguja accionados por resorte incluyen el Activa AdvantaJet, que se ha diseñado básicamente para la inyección subcutánea de 0,5-50 unidades de insulina. El Equidyne Injex se dirige básicamente al mercado de la diabetes, y puede suministrar 0,02-0,5 ml de insulina por vía subcutánea. El uso del Injex para aplicar vacunas está bajo estudio también (Sarno MJ y colaboradores, 2000. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 19:839-842). El Bioject/Vitajet 3 fue desarrollado originalmente para una inyección subcutánea de insulina, y recientemente fue adaptada por Serono como una plataforma de suministro para sus formulaciones Saizen (Silverstein y colaboradores, 2001 *Endocrine* 15:15-17) y Serostim (Murray y colaboradores, 2001, *Today's Therapeutic Trends* 19:137-155) de hormona de crecimiento recombinante humana. El suministro sin aguja de la hormona de crecimiento tiene un atractivo considerable desde la perspectiva de la aceptación y el cumplimiento en el mercado pediátrico (Saizen) y mayor seguridad para inyectar a pacientes VIH positivos (Serostim).

40 El Antares/Medi-Jector VISION es un dispositivo accionado por resorte destinado a las inyecciones subcutáneas de 2 a 50 unidades de insulina (Bremseth y colaboradores, 2001, *Diabetes Technol. Ther.* 3:225-232). Los dispositivos Medi-Ject también han demostrado ser eficaces para suministrar otras medicaciones (Verrips y colaboradores, 1998, *Acta Paediatr.* 87(2): 154-8) y vacunas de ADN (Anwer y colaboradores., 1999, *Pharm. Research* 16:889-895). El Medi-Jector VISION utiliza una jeringa reemplazable, transparente, sin aguja, que está disponible en tres tamaños de orificio. El cambio de tamaño del orificio modula la presión de la inyección para adecuarse a las diferencias de espesor y penetrabilidad de diversos tipos de piel y lugares anatómicos. Se comercializan otros dispositivos Medi-Jector similares para administrar hormona de crecimiento humana recombinante (GH, Hirasing y colaboradores, 1998 *Acta Paediatr.* 87(2):154-8).

55 Los dispositivos a gas presentan la ventaja de una fuerza más sostenida provista por el gas comprimido, en comparación con un resorte helicoidal. De este modo, es posible administrar mayores volúmenes de inyección (hasta 1,0 ml) ya sea por la vía subcutánea o intramuscular. La principal ventaja de los dispositivos accionados a gas reside en que, a diferencia de un resorte, la fuente de energía se agota y por ende, debe reemplazarse periódicamente. Otras desventajas incluyen el costo y el tamaño generalmente mayores de muchos inyectores a gas

actuales, en comparación con los dispositivos accionados con un resorte.

Los ejemplos de dispositivos para inyección accionados a gas incluyen el Biojector 2000 accionado con CO<sub>2</sub>, cuyas ventajas incluyen versatilidad, dado que puede proveer inyecciones IM y SQ de volúmenes que varían entre 0,1 y 1,0 ml (Stout R, Miller R, 1997 ). Visionary Medical Products fabrica el PenJet, un pequeño inyector desechable que emplea ampollas precargadas que administran hasta 0,5 ml de medicación. La activación del dispositivo es sensible a la presión, lo cual garantiza que el usuario aplica la cantidad apropiada de fuerza cuando administra una inyección. Para brindar mayor conveniencia, National Medical Products ha desarrollado el J-Tip, un inyector desechable que funciona con CO<sub>2</sub> diseñado para aplicar inyecciones subcutáneas de 0,02 a 0,25 ml de insulina. La inyección de lidocaína y heparina de bajo peso molecular con el J-Tip también ha sido evaluada (Hollingsworth SJ y colaboradores., 2000. Ann. R. Coe. Surg. Eng. 82:428-431).

El documento de patente de los EE.UU. con el número 5.911.703 (Avant) describe un inyector a chorro en dos etapas de la presente invención que incluye, en combinación, una unidad de jeringa, un mecanismo accionador para avanzar el émbolo de la jeringa en una secuencia en dos etapas, y un compartimiento de succión que rodea un tubo de inyección de la jeringa. El mecanismo accionador incluye una varilla de empuje que se ubica longitudinalmente colineal con el émbolo de la jeringa, cuando la unidad de la jeringa se conecta operativamente con el mecanismo accionador. En consecuencia, el avance del émbolo hacia la cámara de la jeringa es producto de un movimiento de la varilla de empuje. De acuerdo con la presente invención, la varilla de empuje es accionada por dos resortes separados, que se enganchan con la varilla de empuje, y que se ubican coaxialmente alrededor de la varilla de empuje. Específicamente, el primero de los dos resortes coaxiales es un resorte de impulso que se caracteriza por una constante del un resorte relativamente alta y el hecho de que esté dimensionada para que tenga una distancia de acción relativamente corta. En comparación con el primer resorte, el segundo resorte, un resorte de perfusión, tiene una constante del resorte menor y una distancia de acción más prolongada.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos tienen la finalidad de brindar a los expertos una explicación y descripción completas de cómo hacer y usar la presente invención y no pretenden limitar el alcance de aquello que los inventores consideran su invención, ni tampoco implican que los siguientes experimentos son todos o los únicos experimentos llevados a cabo. Se han hecho todos los esfuerzos por garantizar la precisión con respecto a los números empleados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) aunque puede haber ciertos errores experimentales y desvíos. Salvo que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular promedio en peso, la temperatura está expresada en grados centígrados y la presión es la atmosférica o una presión cercana a ella.

#### Ejemplo 1

##### Viscosidad en función de la duración de aplicación de la inyección

Se realizaron dos ensayos para determinar cuánto se tardaba en aplicar la inyección de unos fluidos viscosos con Intraject y con una aguja y una jeringa. Los fluidos viscosos empleados en los ensayos fueron diversos aceites de silicona de Dow Corning, de viscosidades diferentes. Para la aguja y la jeringa, se eyectaron varios fluidos manualmente y se registraron las duraciones correspondientes; para el Intraject, se usó el probador de chorro para medir la duración de aplicación de la inyección y los parámetros del chorro para todas las viscosidades disponibles; sin embargo, se usó un vídeo de alta velocidad para el más espeso de los fluidos, dado que al no salir correctamente del sensor del probador de chorro, no confirió lecturas utilizables.

Para el ensayo de la aguja, se usaron una jeringa de 3 ml y una aguja de 23G; la aguja tenía un diámetro interno de 0,38 mm, que era el tamaño de aguja disponible que más se asemejaba al orificio del Intraject (0,3 mm). La aguja tenía una longitud de 31 mm y la jeringa tenía una superficie del corte transversal interno de 58,5 mm<sup>2</sup>. Se eyectó una formulación líquida en una cantidad de 0,5 ml con viscosidades de 50, 100, 500 y 1000 cS desde la aguja y la jeringa manualmente y los tiempos tomados se registraron y promediaron. Se aplicó tanta fuerza como fue posible en forma manual a la jeringa y se aplicó una fuerza similar a todos los aceites usados. Sin embargo, con el menos denso de los fluidos, fue difícil aplicar una fuerza tan intensa como la aplicada con los espesos, porque el émbolo de la jeringa se desplazaba con mayor rapidez. Cuando se aplicó una fuerza similar a una celda de carga, se registraron alrededor de 15N [SIC].

Para el ensayo de prueba del chorro, se usó un dispositivo Intraject estándar; este incluía una cápsula de vidrio con un orificio estándar de Ø 0,3 mm, accionadores de 2100 psi, una separación de impacto de 3 mm y un pistón estándar. Para todos los disparos se usó la misma cápsula de vidrio, para eliminar cualquier variación que surgiera de las diferencias entre las cápsulas. Se usaron formulaciones líquidas en una cantidad de 0,5 ml con viscosidades de 1, 5, 10, 20, 50, 100, 500 y 1000 cS en cada dispositivo. Para determinar la duración de aplicación de la inyección tanto de los fluidos de 12.500 cS y 30.000 cS se usó un vídeo de alta velocidad.

Ambos conjuntos de datos de la duración de aplicación de la inyección se han graficado juntos en la figura 3. Sin embargo, debido a las grandes diferencias de los períodos de aplicación de la inyección para una aguja y para el Intraject, la única manera de ver ambas líneas claramente fue realizar el gráfico usando escalas logarítmicas de ambos ejes. Aplicando la teoría para un flujo totalmente desarrollado y una fuerza de 15N, se calculó el tiempo

teórico para inyectar 0,5 ml de los líquidos viscosos y también se realizó el gráfico relevante.

Los resultados principales fueron los siguientes

5 Una aguja de 23G, de 31 mm de largo, necesitaría 90 segundos para inyectar 0,5 ml de una solución de 1000 cS, siendo que el usuario debería aplicar tanta fuerza como fuera posible con el pulgar en el extremo de la jeringa (aproximadamente 15 N). Esto se compara con menos de un segundo para un fármaco con la viscosidad del agua.

En contraposición, el Intraject requirió 0,085 segundos para inyectar una solución de 1000 cS.

10 La duración de aplicación de la inyección para fluidos altamente viscosos puede extrapolarse a partir de los datos del ensayo. Para el Intraject, esto dio una inyección de 1 segundo con 0,5 ml de un fluido de 150.000 cS y 7 segundos para un fluido de 1.000.000 cS. Al usando una aguja de 23G y una jeringa con estos fluidos se habrían obtenido tiempos de inyección de 5 horas y 33 horas respectivamente.

Hay dos razones que explican la diferencia en el rendimiento. En primer lugar, una boquilla del Intraject es considerablemente más corta que la aguja, lo cual significa que no hay probabilidades de que se desarrolle un flujo viscoso. En segundo lugar, la presión de impulso en el Intraject es mucho mayor que en una aguja y una jeringa; esto conduce a un flujo más veloz del líquido y a una duración más breve en la aplicación de la inyección.

15 La aplicación del flujo laminar en tuberías totalmente desarrollada nos permite predecir cuánto durará aplicar la inyección para las diferentes combinaciones de longitudes y diámetros de aguja, así como también, entender los límites del Intraject con fluidos altamente viscosos.

20 Los resultados de estos estudios indican que los inyectores sin aguja con una boquilla que tiene una relación orificio/largo sustancialmente mayor que una aguja, y/o capaces de administrar formulaciones a una alta presión de impulsión, tienen el potencial de suministrar líquidos que son miles de veces más viscosos que los que se suministran usando una aguja y jeringa.

25 Si bien la presente invención se ha descrito con referencia a las realizaciones específicas de las mismas, los expertos en la materia deben entender que pueden hacerse varios cambios y que los equivalentes pueden sustituirse sin apartarse del alcance de la invención. Además, pueden hacerse muchas modificaciones para adaptar una situación, material, composición de la materia, proceso, etapa o etapas del proceso en al objetivo y alcance de la presente invención. Todas estas modificaciones pretenden encuadrar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo para el suministro de un principio activo farmacéutico, que comprende:  
un inyector sin aguja y  
una formulación que tiene una viscosidad superior a 10 cS aproximadamente a 20°C;
- 5 en el cual el inyector sin aguja comprende:  
un recipiente que contiene la formulación;  
un accionador y una pieza impulsora que puede desplazarse una cierta trayectoria para lograr que aproximadamente 0,5 ml de la formulación o más puedan suministrarse desde el recipiente, en 0,5 segundos o menos;
- 10 en el cual la formulación se suministra a través de una boquilla, que comprende un canal y una abertura de salida configurada para lograr una relación del largo del canal al diámetro de la abertura de salida inferior a 10.
2. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la formulación tiene una viscosidad de aproximadamente 10.000 cS o mayor.
3. El dispositivo de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la cual la formulación, al inyectarse, forma un implante *in situ* en forma de un *depot* que erosiona la superficie.
- 15 4. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual el *depot* libera un compuesto activo a una velocidad constante en el transcurso del tiempo y comprende un polianhidruro y un poli-ortoéster.
5. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es un inyector sin aguja, el cual comprende, asimismo, lo siguiente:  
20 una fuente de energía que provee la fuerza a la pieza del dispositivo, con la potencia suficiente como para que la formulación sea expulsada desde la boquilla en alrededor de 0,1 segundo o menos.
6. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la formulación tiene una viscosidad de aproximadamente 100 cS o mayor.
7. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual la formulación tiene una viscosidad de aproximadamente 1000 cS o mayor.

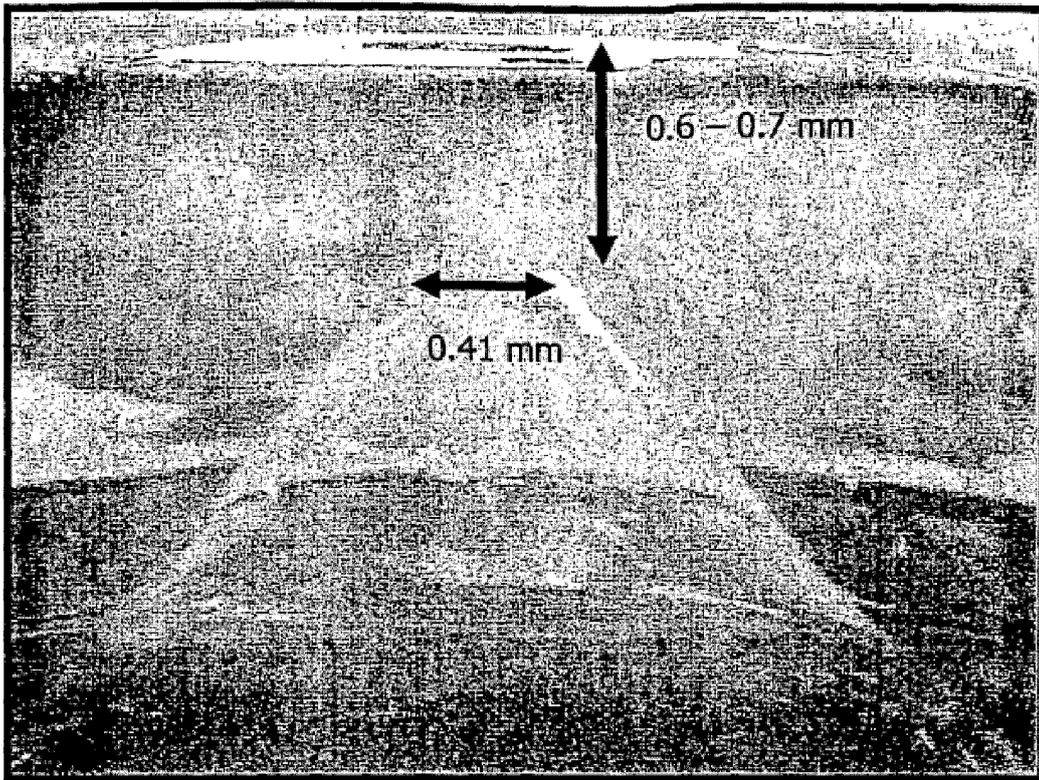


Figura 1. La relación del largo del orificio al largo crítico de la boquilla es inferior a 10 para viscosidades menores que 10.000 cS.

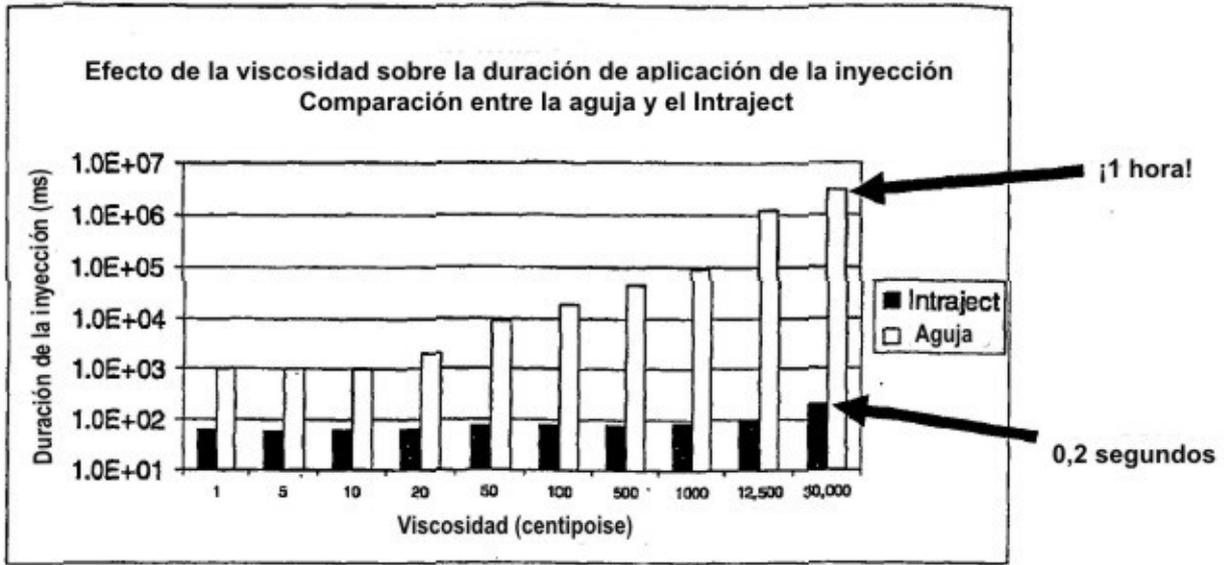


Figura 2. Efecto de la viscosidad sobre el tiempo necesario para aplicar la inyección; comparación de la aplicación con y sin aguja. Ambos métodos administraron 0,5 ml de un fluido no tixotrópico. Las inyecciones con aguja emplearon una aguja de 23G, con una fuerza manual máxima que podía aplicarse con un probador (aproximadamente 20 N/ 5 lbF).

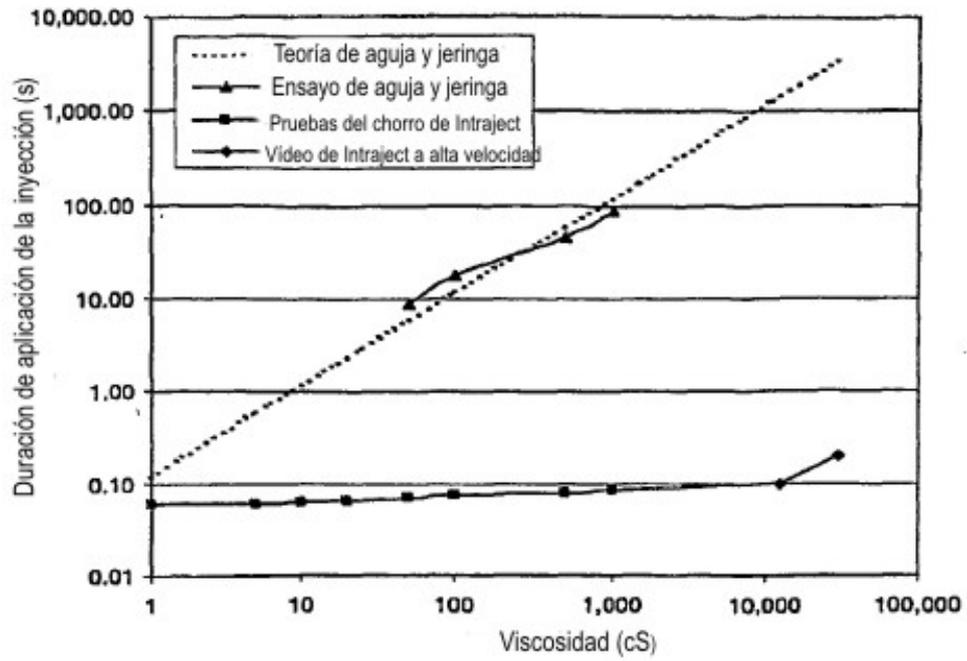


Figura 3. Duración de la aplicación de una inyección con aguja y jeringa, en comparación con Intraject; ambos ejes usan escalas logarítmicas.