

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 496**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/26** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2006 E 15181255 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017 EP 2977061**

54 Título: **Eliminación de peróxido de un vehículo de administración de fármaco**

30 Prioridad:

**26.07.2005 US 702546 P**  
**24.07.2006 US 492153**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.09.2017**

73 Titular/es:

**DURECT CORPORATION (100.0%)**  
**10260 Bubb Road**  
**Cupertino, CA 95014, US**

72 Inventor/es:

**JUNNARKAR, GUNJAN;**  
**DESJARDIN, MICHAEL, A. y**  
**CARR, JOHN PATRICK**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 632 496 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

Eliminación de peróxido de un vehículo de administración de fármaco

### 5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a métodos para reducir los niveles de peróxido en preparaciones no poliméricas y a composiciones usadas en y preparadas mediante tales métodos.

### 10 **Antecedentes de la invención**

El acetato isobutirato de sacarosa ("SAIB") es un líquido hidrófobo con solubilidad en agua limitada. Es soluble en un gran número de disolventes biocompatibles. El SAIB tiene una propiedad inusual - experimenta un cambio drástico en la viscosidad con pequeñas adiciones de calor o con la adición de disolventes. Es un líquido muy viscoso, que tiene una viscosidad de aproximadamente 3200 poise a 37 °C. El SAIB se produce mediante la esterificación controlada de azúcar natural (sacarosa) con anhídridos acético e isobutírico. El SAIB se metaboliza a sacarosa, ácido acético y ácido isobutírico.

El SAIB no es tóxico por vía oral y actualmente se usa para estabilizar emulsiones en la industria alimentaria. En un ejemplo, el SAIB se encuentra habitualmente en la industria de las bebidas, donde se usa como agente de carga para ayudar a estabilizar la fórmula final de la bebida. Asimismo, se ha informado que el SAIB es útil como un excipiente para fármacos de tipo sistema gelificante que permite una liberación sostenida o controlada del fármaco. Cuando está en solución o en emulsión, el SAIB puede aplicarse mediante inyección o pulverización en aerosol. El SAIB es compatible con los ésteres de celulosa y otros polímeros, lo que puede afectar a la velocidad de administración de la sustancia. En un ejemplo, el SAIB es el ingrediente principal para el sistema de administración de fármaco SABER, que consiste también en un disolvente farmacéuticamente aceptable.

Los sistemas de administración de fármaco, incluyendo sistemas de administración de SAIB, aún se ven enfrentados a diversas cuestiones de inestabilidad del fármaco, puesto que tales sistemas se consideran para periodos de administración de fármaco cada vez más duraderos. La inestabilidad del fármaco puede ocurrir a través de numerosos factores, incluyendo desnaturalización, precipitación, oxidación, agregación y otros. En particular, un número de excipientes usados para facilitar el suministro y liberación de fármacos tienen peróxidos o son susceptibles de formación de peróxidos, lo que puede conducir a la oxidación del ingrediente activo en la formulación. En el ejemplo de SAIB, la presencia de peróxidos es perjudicial para un fármaco incorporado en una formulación de fármaco SAIB puesto que es probable que el fármaco experimente degradación oxidativa. De esta manera, para formular cualquier formulación de fármaco basada en SAIB que proporcione un entorno suficientemente estable para facilitar la administración de un fármaco, los niveles de peróxido deben reducirse.

No se conoce un proceso para la eliminación de peróxidos a partir de SAIB actualmente, a pesar de la disponibilidad de procesos para la eliminación de peróxidos desde otros materiales tales como polímeros. Por lo tanto, sigue habiendo necesidad de una formulación de fármaco de SAIB que tenga propiedades mejoradas para reducir la degradación del fármaco en su interior.

### 45 **Sumario de la invención**

Un aspecto de la presente invención comprende una formulación que comprende acetato isobutirato de sacarosa y peróxido, en la que la cantidad de peróxido en la formulación es menor de 20 ppm. La formulación puede comprender opcionalmente menos de 10 ppm de peróxido o menos de 5 ppm de peróxido. La formulación opcionalmente puede ser un vehículo de administración de fármaco que comprende adicionalmente un fármaco. El fármaco opcionalmente puede seleccionarse de entre péptidos, polipéptidos, proteínas, ácidos nucleicos, virus, anticuerpos y pequeñas moléculas susceptibles de oxidación. El fármaco puede seleccionarse opcionalmente de entre esteroides, AINEs, factores de crecimiento, hormonas, agentes antitumorales, antibióticos, analgésicos, anestésicos locales, agentes antivirales, antipsicóticos, anticoagulantes y oligonucleótidos para terapia génica.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un dispositivo de administración médica que comprende una formulación de la invención, en el que la formulación es un vehículo de administración de fármaco que comprende además un fármaco. Opcionalmente, el dispositivo médico de administración puede estar en forma de un estent de elución de fármaco, un catéter o un dispositivo implantable accionado osmóticamente por una bomba.

### 60 **Breve descripción de los dibujos**

La invención se ilustra a modo de ejemplo y no pretende estar limitada por las figuras adjuntas.

La Figura 1 ilustra un gráfico de barras de los resultados del estudio I - Estabilidad del interferón omega en SAIB no tratado.

La Figura 2 ilustra un gráfico de barras de los resultados del estudio IIa - Estabilidad del interferón omega en SAIB tratado con alúmina.

La Figura 3 ilustra un gráfico de barras de los resultados del estudio IIb - Estabilidad del interferón omega en SAIB tratado con alúmina.

5 La Figura 4 ilustra un gráfico de barras de los resultados del estudio III - Estabilidad del interferón omega en SAIB no tratado.

La Figura 5 ilustra un gráfico de barras de los resultados del estudio VIb - Estabilidad del interferón omega en SAIB no tratado.

10 La Figura 6 ilustra un gráfico de barras de los resultados del estudio VIa - Estabilidad del interferón omega en SAIB tratado con metabisulfito sódico.

La Figura 7 ilustra un gráfico de barras que proporciona comparaciones de la oxidación de omega-IFN en SAIB tratado con metabisulfito sódico y no tratado.

La Figura 8 ilustra un dispositivo implantable accionado osmóticamente por una bomba, siendo Duros® un ejemplo, que facilita la administración *in vivo* de un agente activo en un vehículo de SAIB.

15

### Descripción detallada de las realizaciones ilustrativas

En un aspecto de la presente divulgación, se proporcionan métodos para preparar formulaciones de la presente invención, tratando formulaciones de acetato isobutirato de sacarosa (SAIB) que se van a usar como vehículos de administración de fármaco que comprenden añadir una cantidad de una sal bisulfito eficaz para eliminar sustancialmente el peróxido de las formulaciones, comprendiendo la sal bisulfito, metabisulfito sódico, metabisulfito potásico, bisulfito sódico o bisulfito potásico, o una combinación de los mismos. Preferentemente, la sal bisulfito es metabisulfito sódico. Puede usarse una relación que varía de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:4 (peso: volumen) de SAIB: solución acuosa de sal bisulfito ("sal bisulfito acuosa"). Preferentemente, la sal bisulfito es una sal metabisulfito. En algunas realizaciones, la sal bisulfito es preferentemente metabisulfito sódico. Preferentemente, la relación de sal bisulfito acuosa a SAIB es 1:1. En un ejemplo, para purificar 1 kg de SAIB a un volumen de solución de metabisulfito sódico puede prepararse hasta 1 litro, y se usó una proporción aproximada de 1:1 de SAIB: metabisulfito acuoso. La sal bisulfito acuosa en SAIB puede ser desde aproximadamente el 0,1 % en peso para un volumen de agua (p/v) hasta aproximadamente 50 % p/v; preferentemente, de aproximadamente 0,5 % p/v a aproximadamente 30 % p/v. En algunas realizaciones, la sal bisulfito acuosa preferentemente es de aproximadamente 1 % p/v a aproximadamente 15 % p/v. En algunas realizaciones, la sal bisulfito acuosa es una solución de aproximadamente 5 % p/v en agua.

35 El método elimina el peróxido hasta un nivel que es al menos menor del 50 % de los niveles antes del método o niveles de partida y, preferentemente, menor del 20 % de los niveles de partida. En algunas realizaciones, el peróxido se elimina a menos del 10 % de los niveles de partida, mientras que en algunas realizaciones el método elimina el peróxido a un nivel que es menor del 5 % de los niveles de partida. Adicionalmente, el método puede eliminar el peróxido de manera que la formulación de SAIB resultante contiene peróxido en cantidades menores de 20 ppm y, preferentemente menos de 10 ppm. En algunas realizaciones, el método elimina el peróxido para dar como resultado una formulación de SAIB que contiene menos de 5 ppm. En algunas realizaciones, la formulación de SAIB resultante de este método puede servir como un vehículo de administración de fármaco para su uso con un dispositivo de administración médica, que incluye un estent de elución de fármaco, un catéter u otros implantes de administración de fármaco. En un ejemplo, la formulación de SAIB puede cargarse en un dispositivo implantable accionado osmóticamente por una bomba del tipo desvelado en la patente de Estados Unidos n.º 6.395.292, por ejemplo. Preferentemente, el dispositivo implantable accionado osmóticamente por una bomba es un dispositivo Duros® (Alza Corporation, Mountain View, California). En otras realizaciones, la formulación de SAIB puede servir como un depósito de fármaco para administración de fármaco.

50 En algunas realizaciones, la etapa de añadir la sal bisulfito comprende mezclar una solución de la sal bisulfito con la formulación de acetato isobutirato de sacarosa. La formulación de SAIB puede estar comprendida adicionalmente de un co-disolvente, que puede seleccionarse de entre un número de disolventes incluyendo disolventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, hexano, acetato de etilo, etanol, benzoato de bencilo, N-metil pirrolidona, y alcohol isopropílico, entre otros. Preferentemente, el co-disolvente es hexano o acetato de etilo. Asimismo, algunas realizaciones comprenden la etapa adicional de eliminar la sal bisulfito de la formulación. Esta etapa de eliminación comprende lavar la formulación con agua para eliminar la sal bisulfito. En las realizaciones que incorporan la etapa de lavado, puede utilizarse una etapa adicional de secado de la formulación sobre sulfato de magnesio para eliminar el agua. Como alternativa, puede usarse también cloruro de calcio anhidro, sulfato de calcio anhidro, gel de sílice activado, pentóxido de fósforo o secado a vacío, o una combinación de los mismos para eliminar el agua. En realizaciones alternativas, puede usarse glicerina para lavar la formulación a la que se ha añadido bisulfito para eliminar la sal bisulfito. Posteriormente, la glicerina residual se puede eliminar por lavado con agua y después secado para eliminar el agua.

65 En algunos aspectos de la presente divulgación, los métodos para eliminar sustancialmente peróxido de una formulación de acetato de isobutirato de sacarosa (SAIB) que comprende las etapas de añadir la sal bisulfito acuosa, lavar la formulación y secar la formulación se repiten al menos una vez. Las etapas pueden repetirse para reducir adicionalmente los niveles de peróxido en la formulación de SAIB.

En otro aspecto, la presente invención incluye un vehículo de administración de fármaco que comprende SAIB que proporciona una estabilidad prolongada de un fármaco que se tiene que administrar manteniendo niveles sustancialmente reducidos de peróxido, tratando el vehículo de administración de fármaco con metabisulfito sódico. La estabilidad prolongada comprende oxidación reducida, desamidación o agregación, por ejemplo dimerización del fármaco durante periodos de tiempo prolongados en los que el fármaco está dentro de un entorno del vehículo de administración. Preferentemente, una estabilidad prolongada significa oxidación reducida. Los periodos de tiempo ampliados pueden ser periodos de aproximadamente una semana a unos pocos meses y hasta aproximadamente un año. Preferentemente, la estabilidad prolongada se pone de manifiesto por mejoras significativas en la oxidación, desamidación o niveles de agregación del fármaco cuando el vehículo de administración se ha tratado con una sal bisulfito frente a un vehículo de administración no tratado. En algunas realizaciones preferidas, la estabilidad prolongada se caracteriza como una oxidación aproximadamente un 50 % menor, una desamidación aproximadamente un 33 % menor o una dimerización aproximadamente un 75 % menor en comparación con los vehículos de administración no tratados. El fármaco puede seleccionarse de entre cualquier material biomolecular conocido y deseado que pueda actuar como terapéuticos y otros agentes terapéuticamente activos que son susceptibles de degradación oxidativa. Como se usa en este documento, la expresión "material biomolecular" se refiere a péptidos, polipéptidos, proteínas, ácidos nucleicos, virus, anticuerpos, moléculas pequeñas susceptibles de oxidación y cualquier otro agente activo de origen natural, producido sintéticamente o producido recombinantemente que incluya ácido nucleico o aminoácido. En algunas realizaciones, por ejemplo, los fármacos pueden seleccionarse de entre los siguientes: un esteroide, AINEs, péptidos, proteínas tales como factores de crecimiento u hormonas, agentes antitumorales, antibióticos, analgésicos, anestésicos locales, agentes antivirales, antipsicóticos, anticoagulantes, oligonucleótidos para terapia génica, moléculas pequeñas activas y otros.

Como se usa en este documento, el término "eliminar" y todas las variaciones del mismo, se refiere a disminuir en cualquier grado medible el nivel de peróxido presente en una formulación de fármaco. La expresión "eliminar sustancialmente" se usa en este documento para describir una disminución drástica en el nivel de peróxido presente en una formulación de fármaco, tal como una formulación de SAIB. La disminución drástica es al menos un 50 % de sus niveles originales (niveles antes del tratamiento) y en algunos casos es del 10 % de los niveles originales. En los aspectos preferidos de la presente divulgación, la expresión "eliminación sustancial" describe una disminución a menos del 5 % de los niveles originales.

Como se usa en este documento, la expresión "vehículo de administración de fármaco" o "vehículo de administración" se refiere a una formulación que es biocompatible y se usa para llevar un fármaco sin reaccionar con el propio fármaco. Asimismo, el vehículo no altera o altera mínimamente la actividad del fármaco. Adicionalmente, el vehículo permite el transporte del fármaco *in vivo* y el suministro eventual del fármaco a un sitio biológico para efecto terapéutico.

Como se usa en este documento, la expresión "estabilidad prolongada" se usa para hacer referencia al efecto de estabilización de los vehículos de administración de fármaco de la presente invención sobre el fármaco transportado. La estabilidad prolongada puede ponerse de manifiesto por mejoras significativas en la oxidación, desamidación o agregación del fármaco durante periodos de tiempo prolongados.

### Ejemplos

Se han investigado diferentes enfoques para la eliminación de peróxidos del SAIB, como se indica en la Tabla 1.

#### Preparación de la suspensión

Cada uno de los experimentos implicaba partículas de proteína que consistían en interferón omega, que se suspendieron en SAIB a una carga de partícula del 4 % o el 10 % en peso. Las suspensiones se prepararon en una caja seca en atmósfera de nitrógeno a 45 °C. La suspensión se mezcló durante 15 minutos mientras se mantenía la temperatura. La mezcla de suspensión se realizó a mano. Las alícuotas de las suspensiones preparadas se transfirieron a viales de vidrio transparentes de tapa corrugada y se sellaron en atmósfera de nitrógeno. Cada alícuota contenía al menos seis miligramos de proteína para permitir el ensayo de estabilidad por triplicado. Estas muestras se almacenaron en un horno a 40 °C. Las muestras se extrajeron a intervalos regulares (como se indica en la Tabla 1) y se analizaron para el contenido de interferón omega y la pureza se evaluó usando HPLC de fase inversa y cromatografía de exclusión por tamaño.

#### Cromatografía de exclusión por tamaño

Se usó cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) para supervisar el contenido de interferón omega y la pureza en las formulaciones. Los porcentajes de monómero y dímero en la formulación se cuantificaron usando SEC. La estabilidad del interferón omega se juzgó usando una técnica cromatográfica basada HPLC de fase inversa (HPLC-fi) que indica estabilidad. Esta técnica se usó para supervisar la oxidación, desamidación y formación de una especie desconocida del interferón omega en las formulaciones. El contenido de peróxido del vehículo se determinó usando EP 2002, 2.5.5 (Método A con auto valoración). Véase Extra Pharmacopoeia, Edición 2002, ensayo del contenido y pureza del interferón omega mediante cromatografía de exclusión por tamaño (SEC).

**Cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa**

Ensayo de pureza e identidad del interferón omega recombinante en sistemas en suspensión por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (HPLC-fi).

La estabilidad el interferón omega se supervisó en dos lotes diferentes de SAIB no tratado (tal cual se recibió) y en SAIB tratado (retirada de peróxido), cuando se aplicó tratamiento.

Los estudios se esbozan a continuación:

- Estudio I: Estabilidad en SAIB no tratado (lote n.º TD1030507) durante 2 semanas
- Estudio IIa: Tratamiento de SAIB (lote n.º TD1030507) con alúmina neutra por calentamiento y estabilidad en este SAIB tratado durante 4 semanas
- Estudio IIb: Tratamiento de SAIB (lote n.º TD1030507) con alúmina neutra en presencia de etanol y estabilidad en este SAIB tratado durante 4 semanas
- Estudio III: Estabilidad en SAIB no tratado (lote n.º TD2032663) durante 2 semanas
- Estudio IV: Tratamiento de SAIB (lote n.º TD2032663) con alúmina básica por calentamiento
- Estudio V: Tratamiento de SAIB (lote n.º TD2032663) con una solución de metionina acuosa al 10 % por calentamiento
- Estudio VIa: Tratamiento de SAIB (lote n.º TD2032663) con solución acuosa de metabisulfito sódico al 5 % y estabilidad en SAIB tratado durante 8 semanas
- Estudio VIb: Estabilidad en SAIB no tratado (lote n.º TD2032663) durante 8 semanas

**Tabla 1.** Detalles sobre estudios de estabilidad de interferón omega en SAIB

Estudio n.º	SAIB (Lote n.º)	Tratamiento	Carga de partículas	Puntos temporales	Ensayos
I	TD1030507	No tratado	4 %	0, 4, 7, 14 días	SEC, HPLC-FI
IIa	TD1030507	Tratado con alúmina neutra por calentamiento	10 %	0, 2, 4 semanas	SEC, HPLC-FI
IIb	TD1030507	Tratado con alúmina neutra por usando etanol	10 %	0, 2, 4 semanas	SEC, HPLC-FI
III	TD2032663	No tratado	10 %	0, 1, 2 semanas	SEC, HPLC-FI
IV	TD2032663	Tratado con alúmina básica por calentamiento	NA	NA	NA
V	TD2032663	Tratado con solución acuosa de metionina al 10 %	NA	NA	NA
VIa	TD2032663	Tratado con hexano y metabisulfito sódico	10 %	0, 1, 2, 4, 8 semanas	SEC, HPLC-FI
VIb	TD2032663	No tratado	10 %	0, 1, 2, 4, 8 semanas	SEC, HPLC-FI

**Materiales y equipo**

Las siguientes tablas, Tabla 2 y Tabla 3, proporcionan una lista de materiales y equipo que puede utilizarse para realizar los experimentos descritos a continuación.

**Tabla 2.** Lista de materiales

Materiales
Partículas de interferón omega secadas por pulverización
SAIB, Eastman Chemical Company
Óxido de aluminio (en polvo)
Etanol, absoluto, graduación de 100 %, AAPER

Materiales
Óxido de aluminio, básico, actividad normal I, 50-200 $\mu\text{m}$ , Sorbent Technologies
Óxido de aluminio, básico, Super I, 50 -200 $\mu\text{m}$ , Sorbent Technologies
Metionina, USP, Ph Eur, JP

Tabla 3. Lista de equipos

Equipo
Limpiador ultrasónico Branson modelo 2510
Caja seca VAC
Balanza gama delta Mettler AT261
Balanza Mettler PJ3000
Balanza analítica electrónica Sartorius Genius
Placa caliente
Horno (40 °C)
Filtro Millipore, hidrófilo blanco, disco Durapore, SLVP, 25 mm, 5 <input type="checkbox"/>
Filtro de membrana PTFE, 0,2 <input type="checkbox"/> m, sis

## Ejemplo 1 (Referencia- no es parte de la invención)

5

## Estudio I: Estabilidad en SAIB no tratado (lote n.º TD1030507) durante 2 semanas

Tabla 4. Estabilidad del interferón omega en SAIB no tratado (lote n.º: 1030507) - Estudio I

	Análisis por HPLC-FI (n=3)**			
	Inicial (t=0) (AR 48452) (partículas de proteína)***	4 días AR48424	7 días AR48562	14 días AR48450
Ensayo (%)	NA	0,59* (0,02)	0,72 (0,00)	0,68 (0,00)
% omega-IFN				
Pureza	93,37 (0,40)	89,06 (0,46)	87,65 (0,06)	87,67 (0,26)
% Oxidado	2,8 (0,71)	7,21 (0,88)	7,79 (1,09)	8,31 (0,10)
% Desamidado	0,8 (0,02)	1,21 (0,00)	1,28 (0,01)	1,63 (0,03)
% Desconocido	3,03 (0,62)	2,25 (0,66)	3,27 (0,79)	2,39 (0,38)

\*Muestreado raspando las paredes del recipiente, por lo que los valores podrían no ser representativos del conjunto

10

	Análisis por SEC (n=3)**			
	Inicial (AR 48452) (partículas de proteína)***	4 días AR48424	7 días AR48562	14 días AR48450
% Monómero	100,00 (0,00)	99,96 (0,01)	99,60 (0,02)	99,40 (0,00)
% Dímero	ND	0,04 (0,00)	0,38 (0,01)	0,58 (0,02)
Desconocido	ND	ND	0,01 (0,00)	0,01 (0,01)

ND = No detectado,

\*\*desviación típica entre paréntesis; \*\*\* partículas de proteína - t =0 para la suspensión

El estudio de estabilidad preliminar del interferón omega en SAIB no tratado (lote n.º TD1030507, valor de peróxido - 71,4 ppm) duró más de 2 semanas. Los resultados indicaron que hasta el 8,31 % del interferón omega se oxidó en dos semanas, que corresponde a un aumento del 5,51 % con respecto a las partículas (oxidación del 2,8 % a t=0). Véase la Tabla 4, Figura 1. Adicionalmente, ocurrió un pequeño aumento en el porcentaje de la forma desamidada (+ 0,83 %) de interferón omega y el dímero (+ 0,58 %). El alto nivel de oxidación puede atribuirse al alto contenido de peróxido de SAIB.

15

**Ejemplo 2 (Referencia - no es parte de la invención)**

**Estudios Ila y Iib: Estabilidad de SAIB (lote n.º TD1030507) tratado con alúmina neutra con calentamiento o alúmina neutra en presencia de etanol durante 4 semanas**

5 Tratamiento de SAIB con alúmina neutra con calentamiento

El SAIB se calentó a 75 °C. Se añadió alúmina (15 % p/p) al SAIB calentado. La mezcla se agitó durante 40 minutos y se filtró a través de un filtro de 5,0  $\mu\text{m}$ . El SAIB tratado se recogió después, se muestreó para el ensayo de peróxido y se usó para la preparación de la suspensión para el ensayo de estabilidad.

10 Tratamiento de SAIB con alúmina neutra en presencia de etanol

15 El SAIB se mezcló con 15 % de etanol absoluto para reducir la viscosidad. Se añadió alúmina básica (15 % p/p) al SAIB que contenía etanol. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y se filtró a través de un filtro de 0,2  $\mu\text{m}$ . El SAIB filtrado se puso durante una noche al vacío a 60 °C para retirar el etanol. Este SAIB tratado después se recogió, se muestreó para el ensayo de peróxido y se usó para la preparación de la suspensión para el ensayo de estabilidad.

20 **Tabla 5. Estabilidad del interferón omega en SAIB tratado con alúmina (lote n.º: 1030507) - Estudios Ila y Iib**

<b>SAIB tratado con alúmina neutra por calentamiento - Estudio Ila</b>				
	Análisis por HPLC-FI (n=3)**			
	Inicial (t=0) (partículas de proteína)	Inicial (t=0) AR 48570	2 semanas AR 48572	1 mes AR 48565
Ensayo (%)	NA	1,68 (0,01)	1,70 (0,00)	1,72 (0,01)
% Pureza omega-IFN	89,08 (0,56)	87,56 (0,47)	83,90 (0,15)	82,97 (0,50)
% Oxidado	1,72 (0,12)	3,45 (0,06)	6,85(0,14)	7,39 (0,21)
% Desamidado	1,49 (0,01)	1,46 (0,03)	1,84 (0,03)	2,42 (0,05)
% Desconocido	7,70 (0,45)	7,52 (0,45)	7,41 (0,01)	7,22 (0,46)

	Análisis por SEC (n=3)**			
	Inicial (t=0) (partículas de proteína)	Inicial (t=0) AR 48570	2 semanas AR 48572	1 mes AR 48565
% Monómero	100,00 (0,00)	100,00 (0,00)	99,89 (0,01)	99,50 (0,02)
% Dímero	trazas	0,00	0,11 (0,01)	0,50 (0,02)
Desconocido	0,00	0,00	0,00	0,00

**SAIB tratado con alúmina neutra por usando etanol - Estudio Iib**

	Análisis por HPLC-FI (n=3)**			
	Inicial (t=0) (partículas de proteína)	Inicial (t=0) AR 48570	2 semanas AR 48572	1 mes AR 48565
Ensayo (%)	NA	1,66 (0,02)	1,70 (0,01)	1,70 (0,00)
% Pureza omega-IFN	89,08 (0,56)	88,12 (0,49)	83,76 (0,09)	82,65 (0,19)
% Oxidado	1,72 (0,12)	3,08 (0,07)	6,98 (0,12)	7,42 (0,10)
% Desamidado	1,49 (0,01)	1,47 (0,01)	1,88 (0,02)	2,45 (0,09)
% Desconocido	7,70 (0,45)	7,32 (0,48)	7,38 (0,02)	7,48 (0,05)

	Análisis por SEC (n=3)**			
	Inicial (t=0) (partículas de proteína)	Inicial (t=0) AR 48570	2 semanas AR 48572	1 mes AR 48565
% Monómero	100,00 (0,00)	100,00 (0,00)	99,87 (0,01)	99,43 (0,02)
% Dímero	trazas	0,00	0,13 (0,01)	0,57 (0,02)
Desconocido	0,00	0,00	0,00	0,00

\*\*desviación típica entre paréntesis

25 Se ensayó la estabilidad del interferón omega en SAIB tratado con alúmina. Después de un mes en el SAIB tratado con alúmina neutra (Estudio Ila y Iib), la oxidación del interferón omega aumentó en aproximadamente un 5,7 % tanto para Ila y Iib. Esto indica que el tratamiento de la alúmina de SAIB no mejoró la estabilidad del interferón omega en SAIB. Véase la Tabla 5. Además, este análisis se refleja también en el alto contenido de peróxido del SAIB tratado con alúmina (66,3 y 62,9 ppm, respectivamente). El tratamiento con alúmina neutra no fue eficaz para

disminuir el contenido de peróxido.

**Ejemplo 3 (Referencia - no es parte de la invención)**

**5 Estudio III: Estabilidad en SAIB no tratado (lote n.º TD2032663) durante 2 semanas**

**Tabla 6.** Estabilidad del interferón omega en SAIB no tratado (lote n.º: 2032663) - Estudio III

	Análisis por HPLC-FI (n=3)**			
	Inicial (t=0) (AR 48217) (partículas de proteína)	Inicial (t=0) AR 49640	1 semana AR 49644	2 semanas AR 49647
Ensayo (%)	NA	1,69 (0,01)	1,70 (0,00)	1,68 (0,01)
% Pureza omega-IFN	88,98 (0,09)	88,21 (0,03)	84,95 (0,58)	83,71 (0,48)
% Oxidado	1,63 (0,04)	3,20 (0,03)	6,39 (0,05)	7,21 (0,10)
% Desamidado	1,45 (0,01)	1,66 (0,01)	1,45 (0,40)	1,84 (0,03)
% Desconocido	7,94 (0,12)	6,93 (0,04)	7,22 (0,45)	7,24 (0,45)

	Análisis por SEC (n=3)**			
	Inicial (t=0) (AR 48217) (partículas de proteína)	Inicial (t=0) AR 49640	1 semana AR 49644	2 semanas AR 49647
% Monómero	99,93 (0,01)	99,83 (0,02)	99,75 (0,01)	99,51 (0,01)
% Dímero	0,07 (0,01)	0,17 (0,02)	0,25 (0,01)	0,49 (0,01)
Desconocido	ND	ND	ND	ND

ND = No detectado

\*n=6

\*\*desviación típica entre paréntesis

10 Se ensayó de nuevo la estabilidad del interferón omega en SAIB no tratado. Los resultados de un estudio de estabilidad de dos semanas (Estudio III) de interferón omega en SAIB (lote n.º TD 2032663) son comparables con los estudios I y II. Véase la Tabla 6, Figura 4. Se encontró que la cantidad de oxidación había aumentado en un 5,58 %, mientras que la desamidación aumentó en un 0,39 % y la dimerización aumentó en un 0,42 %,

**15 Ejemplo 4 (Referencia - no es parte de la invención)**

**Estudio IV: Tratamiento de SAIB (lote n.º TD2032663) con alúmina básica con calentamiento o con una solución acuosa de metionina al 10 %**

20 Tratamiento de SAIB con alúmina básica con calentamiento

El SAIB se calentó a 90 °C. La alúmina básica (15 % p/p) se añadió al SAIB calentado. Se usaron dos calidades diferentes de alúmina - Súper Básico I y Actividad Convencional Básica I. La mezcla resultante se agitó durante 40 minutos. La mezcla después se centrifugó a 4.000 rpm mientras que la temperatura se mantuvo a 75 °C. Después de la centrifugación, el sobrenadante se recogió y se muestreó para el análisis de peróxido.

Tratamiento de SAIB con una solución acuosa de metionina al 10 %

30 Una parte del SAIB se agitó vigorosamente con 4 partes de solución acuosa de metionina al 10 % a 80 °C durante 45 minutos usando un agitador magnético. (El agua evaporada se repuso según fue necesario). Posteriormente, la solución de metionina se decantó. El SAIB después se lavó con 4 partes de agua por agitación durante 15 minutos a 70 - 80 °C. Esta etapa de lavado se realizó tres veces. El SAIB se colocó durante una noche en un horno de vacío a 70 °C para retirar el agua residual y, posteriormente, se muestreó para el análisis de peróxido.

35 Se determinó que el contenido de peróxido de SAIB tratado con alúmina básica o con una solución acuosa de metionina era de 109,3 y 95,7 respectivamente (Estudios IV y V), lo que indicaba que estos enfoques no eran satisfactorios para la retirada de peróxidos. Véase la Figura 7.

## Ejemplo 5

**Estudios VIa y VIb: Estabilidad de SAIB (lote n.º TD2032663) tratado con solución acuosa de metabisulfito sódico al 5 % o no tratado durante 8 semanas**

5

Tratamiento de SAIB con solución acuosa de metabisulfito sódico al 5 % en presencia de hexano

El SAIB se disolvió en dos partes de hexano. La solución resultante se trató con una solución acuosa de metabisulfito sódico al 5 % por agitación vigorosa. La capa acuosa se retiró y la capa de SAIB se lavó con agua. La capa de SAIB se secó con MgSO<sub>4</sub>. El hexano se retiró del SAIB por evaporación al vacío a 50 °C. El SAIB tratado se muestreó para el análisis de peróxido y se usó para la preparación de la suspensión para el ensayo de estabilidad.

**Tabla 7.** Estabilidad del interferón omega en SAIB no tratado y SAIB tratado - Estudios VIa y VIb Estabilidad de omega-IFN en SAIB no tratado (Lote: TD 2032663)

	Análisis por HPLC-FI (n=3)**					
	Inicial (t=0) Partículas de proteína	Inicial (t=0)	1 semana	2 semanas	4 semanas	8 semanas
	AR 48219	AR 48445	AR48441	AR 48440	AR 50132	AR 50161
Ensayo (%)	11,45 (0,24)	1,00 (0,01)	1,00 (0,01)	1,00 (0,01)	0,94 (0,01)	0,94 (0,03)
% omega-IFN	88,91 (0,39)	87,29 (0,25)	83,10 (0,08)	81,62	80,17	79,35
% Oxidado	1,90 (0,39)	3,38 (0,19)	7,86 (0,14)	8,54 (0,07)	8,94 (0,08)	8,86 (0,06)
% Desamidado	2,02 (0,01)	2,15 (0,03)	2,24 (0,09)	2,59 (0,15)	3,33 (0,04)	4,46 (0,07)
% Desconocido	7,17 (0,44)	7,18 (0,47)	6,80 (0,02)	7,25 (0,36)	7,55 (0,05)	7,33 (0,47)

	Análisis por SEC (n=3)**					
	Inicial (t=0) Partículas de proteína	Inicial (t=0)	1 semana	2 semanas	4 semanas	8 semanas
	AR 48219	AR 48445	AR48441	AR 48440	AR 50132	AR 50161
% Monómero	99,67 (0,01)	99,57 (0,02)	99,16 (0,01)	98,93	99,15	97,18
% Dímero	0,25 (0,01)	0,31 (0,02)	0,72 (0,01)	1,01 (0,04)	0,47 (0,05)	2,53 (0,13)
Desconocido	0,08 (0,00)	0,12 (0,01)	0,12 (0,00)	0,06 (0,00)	0,38 (0,02)	0,30 (0,05)

15 Nota: El contenido de omega en la suspensión era del 1,00 % y no el 1,66 % porque las partículas contenían 11,45 % de omega y la carga de partículas en suspensión era del 10 %.

## Estabilidad de omega-IFN en SAIB tratado (Lote: TD 2032663)

	Análisis por HPLC-FI (n=3)**					
	Inicial (t=0) Partículas de proteína	Inicial (t=0)	1 semana	2 semanas	4 semanas	8 semanas
	AR 48219	AR 48445	AR48441	AR 48440	AR 50132	AR 50161
Ensayo (%)	11,45 (0,24)	1,17 (0,01)	1,15 (0,00)	1,16 (0,00)	1,15 (0,00)	1,14 (0,01)
% omega-IFN	88,91 (0,39)	88,11 (0,35)	86,25 (0,41)	85,83	85,41	84,52
% Oxidado	1,90 (0,39)	2,69 (0,17)	3,26 (0,07)	3,46 (0,09)	3,56 (0,05)	4,16 (0,11)
% Desamidado	2,02 (0,01)	2,26 (0,04)	2,81 (0,01)	2,94 (0,04)	3,21 (0,06)	3,64 (0,06)
% Desconocido	7,17 (0,44)	6,97 (0,39)	7,68 (0,37)	7,77 (0,38)	7,81 (0,45)	7,77 (0,55)

	Análisis por SEC (n=3)**					
	Inicial (t=0) Partículas de proteína	Inicial (t=0)	1 semana	2 semanas	4 semanas	8 semanas
	AR 48219	AR 48445	AR48441	AR 48440	AR 50132	AR 50161
% Monómero	99,67 (0,01)	99,59 (0,02)	99,34 (0,02)	99,41	99,42	99,00
% Dímero	0,25 (0,01)	0,35 (0,02)	0,53 (0,02)	0,54 (0,02)	0,29 (0,01)	0,94 (0,06)
Desconocido	0,08 (0,00)	0,05 (0,00)	0,13 (0,01)	0,05 (0,01)	0,29 (0,01)	0,06 (0,01)

Nota: El contenido de omega en la suspensión era del 1,17 % y no el 1,66 % porque las partículas contenían 11,45 % de omega y la carga de partículas en suspensión era del 10 %.

\*\*desviación típica entre paréntesis

El estudio de estabilidad (Estudios VIa y VIb, Tabla 7, Figuras 5 - 7) realizado en SAIB tratado (solución acuosa de metabisulfito sódico al 5 %) y SAIB no tratado muestra que los niveles de oxidación se reducen a las 8 semanas, junto con la reducción de los niveles de peróxido - 4,16 % en SAIB tratado frente a 8,86 % en SAIB no tratado, equivalente a un cambio del 2,26 % y del 6,96 %, respectivamente, a partir de valores t=0 de las partículas de proteína. (Para todos los cambios relativos presentados en este documento, los cambios se basan en las diferencias entre los valores porcentuales, por ejemplo, oxidación porcentual, a t<sub>n</sub> y t=0 de las partículas a diferencia del cambio porcentual relativo del valor a t=0). La desamidación aumentó en un 2,44 % y un 1,62 % en SAIB no tratado y tratado, respectivamente. La dimerización aumentó en un 2,28 % y un 0,59 % en el % de SAIB no tratado y tratado, respectivamente. Las cantidades de compuestos desconocidos no cambiaron significativamente con el tiempo, lo

20

25

que indica que la extensión de la oxidación, desamidación y dimerización en SAIB tratado (valor de peróxido bajo de 2,6 ppm) era menor que en el material no tratado. Este tratamiento disminuyó el contenido de peróxido sustancialmente.

**Tabla 8.** Contenido de peróxido de SAIB

Estudio n.º	SAIB (Lote n.º)	Tratamiento	Valor de peróxido (ppm)*	Números de AR
I	TD1030507	No tratado	71,4	48557
IIa	TD1030507	Tratado con alúmina neutra	66,3	48568
IIb	TD1030507	Tratado con alúmina neutra usando etanol	62,9	48568
III	TD2032663	No tratado	115,9	48581
IV	TD2032663	Tratado con alúmina básica por calentamiento	109,3	48581
V	TD2032663	Tratado con solución acuosa de metionina al 10 %	95,7	48446
VIa.	TD2032663	Tratado con hexano y metabisulfito sódico	2,6	49648
VIb	TD2032663	No tratado	115,9**	48581

\*actividad oxidativa equivalente a peróxido de hidrógeno (n =1)

\*\*contenido de peróxido determinado durante el Estudio III

5 Como se muestra en la Figura 7, junto con los datos proporcionados en la Tabla 8, el tratamiento con una solución acuosa de metabisulfito sódico fue eficaz para reducir significativamente los niveles de peróxido de 115,9 ppm a 2,6 ppm - casi 45 veces o una disminución de 45 veces. En comparación, el tratamiento con alúmina neutra, ya sea con calor o con etanol, dio como resultado solo un cambio nominal en los niveles de peróxido - una disminución del 7 % o 12 %, respectivamente. Además, el tratamiento con alúmina básica con calor o metionina acuosa al 10 % solo dio como resultado un cambio nominal en los niveles de peróxido - una disminución del 6 % o del 18 %, respectivamente.

15 La Figura 8 ilustra un dispositivo implantable accionado osmóticamente por una bomba para administrar una formulación de SAIB que actúa como un vehículo de administración de fármaco, con un agente activo en su interior. Representado en la Figura 8 se muestra un dispositivo implantable accionado osmóticamente por una bomba 10 que comprende un depósito impermeable 12. El depósito 12 está dividido en dos cámaras por un pistón 16. La primera cámara 18 está adaptada para contener una formulación de SAIB 19 que contiene un agente activo 20 y la segunda cámara 21 está adaptada para contener un agente de embebido de fluido. Una salida de regulación de retrodifusión 22 está insertada en el extremo abierto de la primera cámara 18 y una membrana semipermeable 24 encierra el extremo abierto de la segunda cámara 21. El pistón 16 se dirige hacia el extremo abierto de la primera cámara 18 mediante la presión osmótica generada por el agente de embebido de fluido en la segunda cámara 21. La presión creada por el pistón 16 puede forzar los contenidos en la primera cámara 18 fuera de la abertura, es decir, la formulación de SAIB 19 que comprende agentes activos 20. La velocidad de liberación del agente activo puede estar gobernada por la velocidad de bombeo osmótica.

25 Debe apreciarse también que ciertas características de la invención que, por claridad, se han descrito anteriormente en el contexto de diferentes realizaciones, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. A la inversa, diversas características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, pueden proporcionarse también por separado o en cualquier subcombinación. Adicionalmente, las referencias a valores indicados en intervalos incluyen todos y cada uno de los valores dentro de ese intervalo, a menos que claramente se exprese de otra manera.

**REIVINDICACIONES**

1. Una formulación que comprende:

- 5           (i) acetato isobutirato de sacarosa;  
            (ii) un disolvente farmacéuticamente aceptable; y  
            (iii) peróxido;

10           en la que la cantidad de peróxido en la formulación es menor de 20 ppm.

10           2. La formulación de la reivindicación 1, que comprende menos de 10 ppm de peróxido.

            3. La formulación de la reivindicación 2, que comprende menos de 5 ppm de peróxido.

15           4. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el disolvente farmacéuticamente aceptable comprende un disolvente seleccionado de entre N-metil pirrolidona, hexano, acetato de etilo, etanol, benzoato de bencilo y alcohol isopropílico.

20           5. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la formulación comprende además un fármaco.

            6. La formulación de la reivindicación 5, en la que el fármaco se selecciona de entre péptidos, polipéptidos, proteínas, ácidos nucleicos, virus, anticuerpos y moléculas pequeñas susceptibles de oxidación.

25           7. La formulación de la reivindicación 5, en la que el fármaco se selecciona de entre esteroides, AINEs, factores de crecimiento, hormonas, agentes antitumorales, antibióticos, analgésicos, anestésicos locales, agentes antivirales, antipsicóticos, anticoagulantes y oligonucleótidos para terapia génica.

30           8. Un dispositivo médico de administración que comprende la formulación de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7.

            9. El dispositivo médico de administración de la reivindicación 8, que está en forma de un estent de elución de fármaco, un catéter o un dispositivo implantable accionado osmóticamente por una bomba.

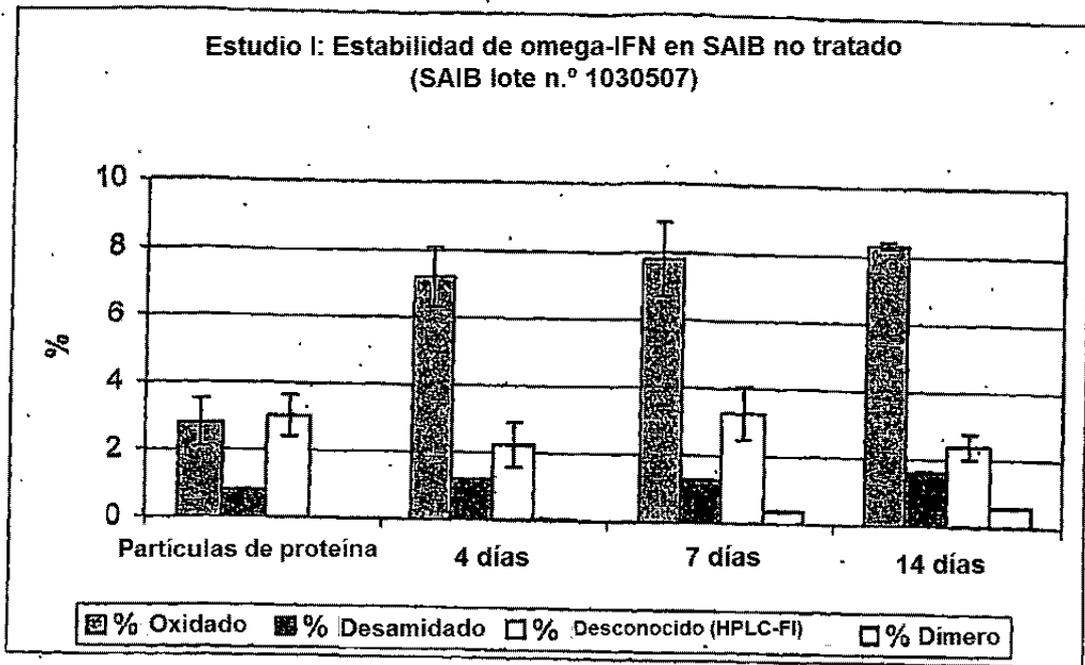


Figura 1. Estabilidad de interferón omega en SAIB no tratado

Estudio I (n=3)

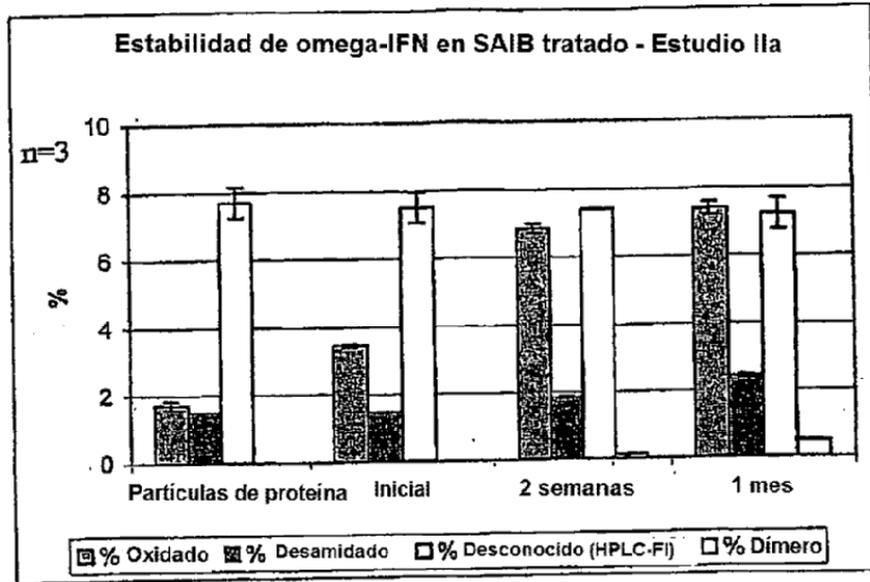


Figura 2. Estabilidad de interferón omega en SAIB tratado con alúmina

Estudio Ila

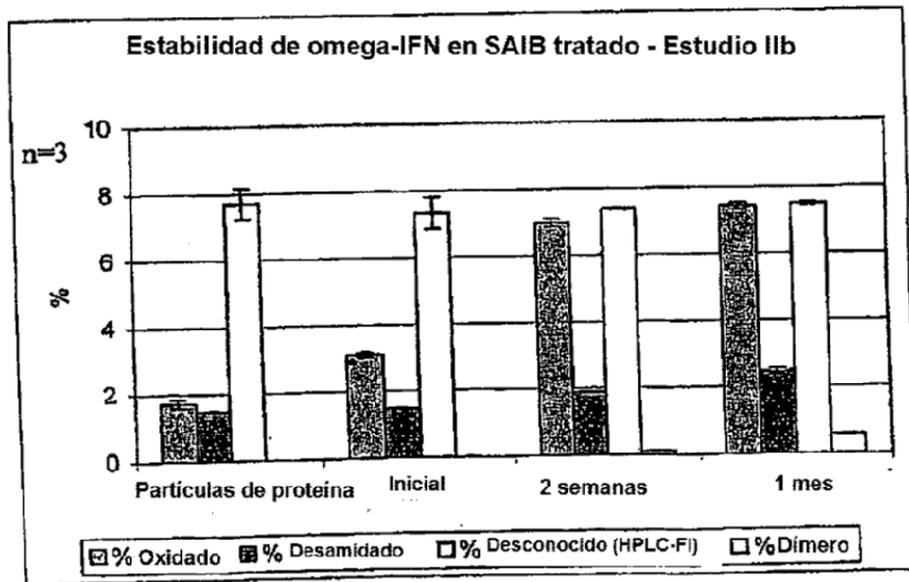


Figura 3. Estabilidad de interferón omega en SAIB tratado con alúmina

Estudio I Ib

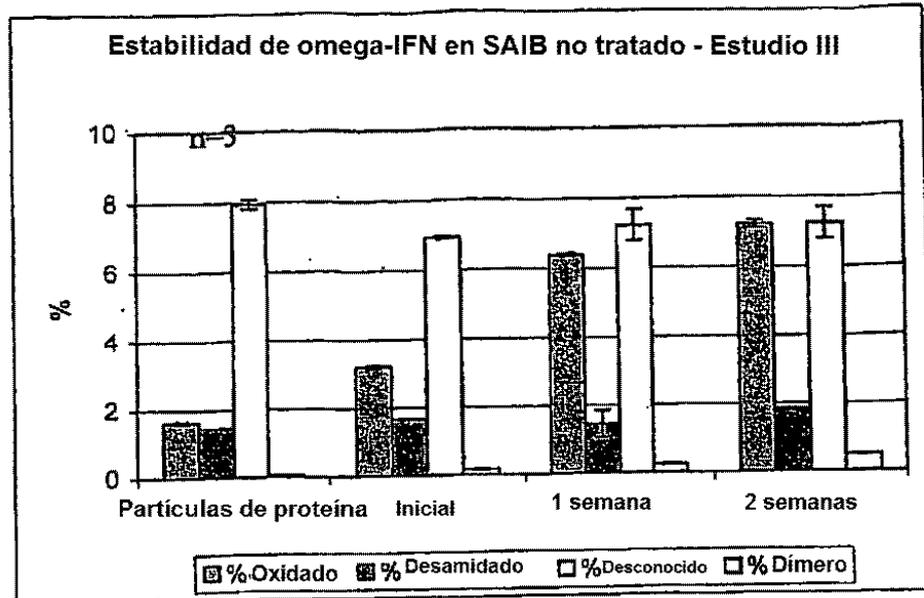


Figura 4. Estabilidad de interferón omega en SAIB no tratado

Estudio IIb

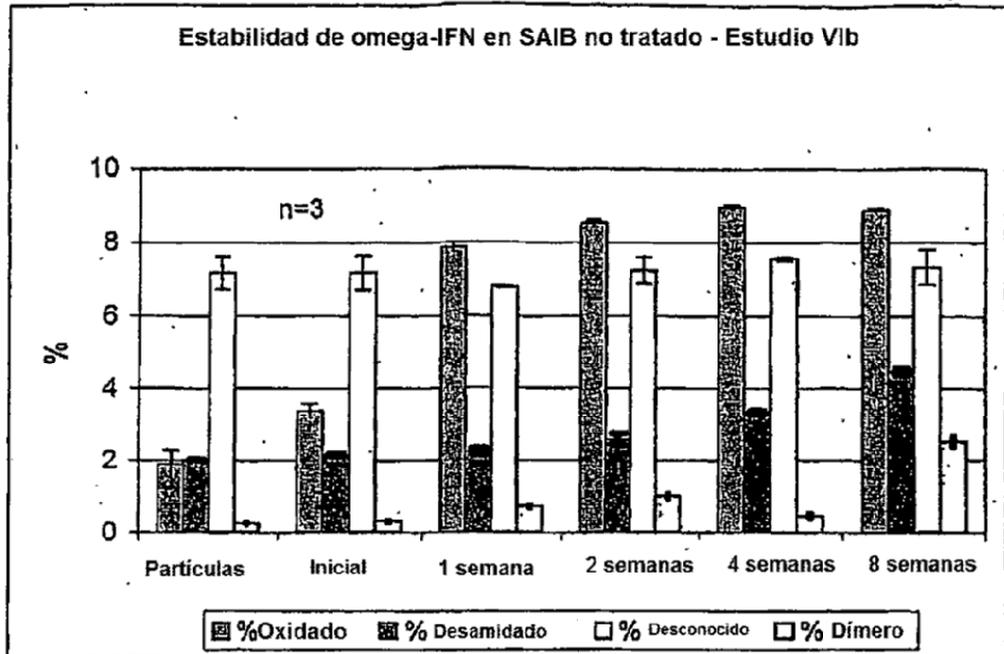


Figura 5. Estabilidad de interferón omega en SAIB no tratado

Estudio Vlb

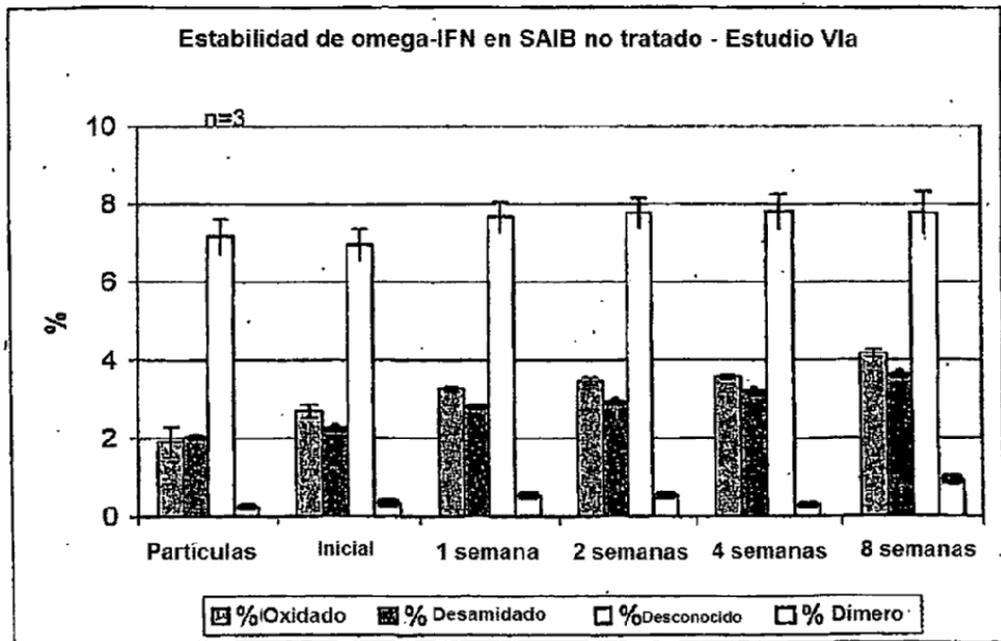


Figura 6. Estabilidad de interferón omega en SAIB tratado con metabisulfito sódico - Estudio VIa

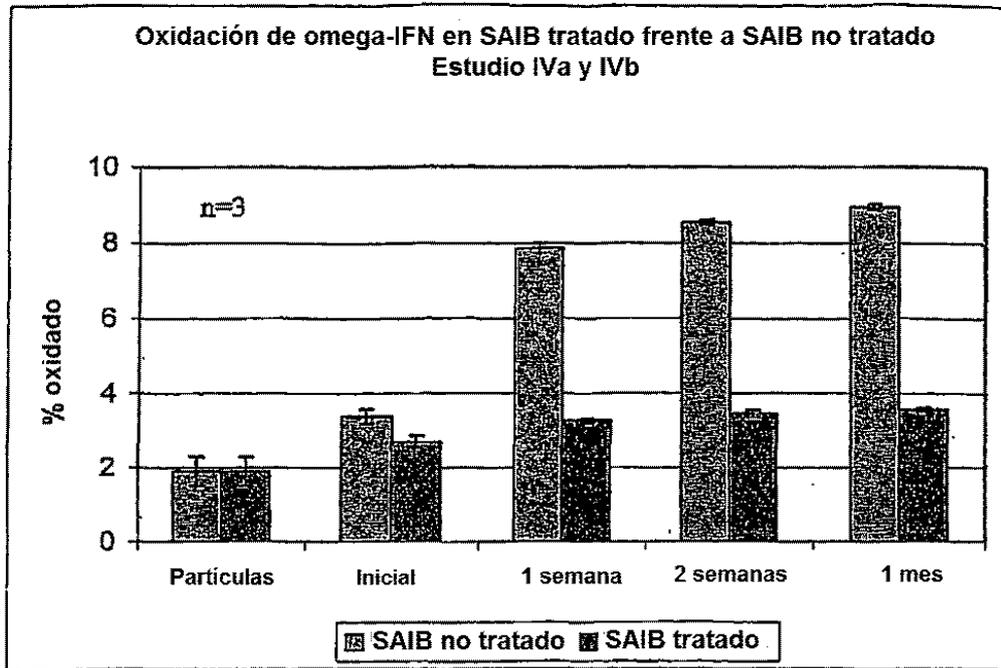
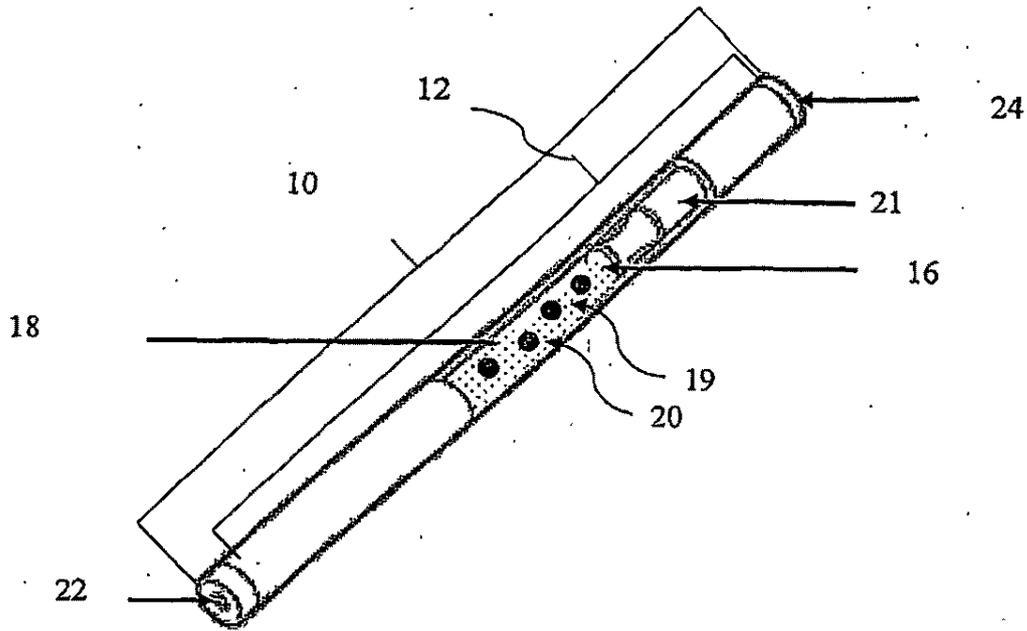


Figura 7. Comparación de la oxidación de omega-IFN en SAIB tratado con metabisulfito sódico y SAIB no tratado



**FIGURA 8**