



INPI
Assinado
Digitalmente

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0406172-1

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0406172-1

(22) Data do Depósito: 15/12/2004

(43) Data da Publicação do Pedido: 28/03/2006

(51) Classificação Internacional: A61L 31/14; A61L 31/16; A61M 31/00

(30) Prioridade Unionista: US 10/736,421 de 15/12/2003

(54) Título: DISPOSITIVO DE ENTREGA DE AGENTE ATIVO MINIMAMENTE INVASIVA DE BIOMATERIAL

(73) Titular: JOHNSON & JOHNSON, Sociedade Norte Americana. Endereço: One Johnson & Johnson Plaza - New Brunswick, N.J.08933-7001, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA(US)

(72) Inventor: LYNETTA JEAN FREEMAN; MARK W. DIFRANCESCO

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 09/10/2018, observadas as condições legais

Expedida em: 09/10/2018

Assinado digitalmente por:
Liane Elizabeth Caldeira Lage
Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DISPOSITIVO DE ENTREGA DE AGENTE ATIVO MINIMAMENTE INVASIVA DE BIOMATERIAL"**.

Fundamentos da Invenção

5 A presente invenção refere-se, de um modo geral, à implantação de biomaterial, e é particularmente direcionada a um processo e a um dispositivo que a executa de uma maneira minimamente invasiva. Especificamente, a presente invenção refere-se a um biomaterial de entrega de agente ativo e a processos para a entrega em longo prazo de um agente profilático ou
10 terapêutico pela implantação do biomaterial.

 Muitos dos processos conhecidos de implantação envolvem a utilização de um dispositivo de socagem para conduzir o implante ao corpo descendentemente por uma cânula ou implemento tubular similar. Tal socagem envolve a utilização de uma ferramenta de impulsão, tal como um bas-
15 tão ou arame, que deve ser inserido no implemento tubular por detrás do implante para executar a socagem. Outros processos conhecidos de implantação incluem o prolongamento de um segundo implemento tubular tampado descendentemente pelo furo de um primeiro implemento tubular dentro do corpo; onde o segundo implemento tubular contém o implante e libera o im-
20 plante quando o prolongamento do segundo implemento tubular revela uma abertura no lado do segundo implemento tubular através do qual o implante pode cair dentro do corpo.

 A natureza vascular da parede peritoneal é bem conhecida na técnica. Conquanto a técnica tenha ensinado a implantação de materiais em
25 ou próximo de tecido peritoneal, tais ensinamentos puseram em foco o reparo estrutural ou a prevenção de rupturas herniais. Portanto, a técnica tem falta de ensinamentos de implantação em ou próximo a tecido peritoneal para a entrega sustentada de materiais para finalidades não herniais. Conquanto a técnica tenha ensinado a implantação de cápsulas celulares para a liberação
30 sustentada de substâncias neuroativas no sistema nervoso central, tais recursos de implantação são relativamente inflexíveis, e sua utilidade é substancialmente limitada ao sistema nervoso central. Um implante relativamente

inflexível não tiraria vantagem integralmente da natureza vascular de tecidos tais como tecido peritoneal caso seja implantado em ou próximo de tal tecido, uma vez que um implante relativamente inflexível deixaria de maximizar o contato de superfície entre o implante e o tecido vascular. A maximização do contato superfície a superfície serve para conseguir uma troca mais eficiente e direta de biomateriais entre um implante e o tecido vascular.

Existe uma forte necessidade para a eliminação dos problemas fisiológicos e econômicos indesejáveis associados com a terapia de medicamentos em longo prazo, enquanto que mantendo as propriedades terapêuticas vantajosas do tratamento. Devido aos riscos que certos medicamentos impõem, os pesquisadores desenvolveram sistemas para administrar tais medicamentos para auxiliar no tratamento de indisposições e doenças. Os sistemas foram concebidos em grande parte para reduzir e para controlar a taxa de liberação de medicamentos incorporados. Entretanto, esses sistemas deixam de alcançar os resultados surpreendentes e inesperados obtidos pela presente invenção.

Portanto, existe uma necessidade de um processo que seja minimamente invasivo para colocar e manter um implante relativamente flexível dentro do corpo, substancialmente adjacente a tecido vascular, e de um dispositivo de implante capaz de entrega sustentada de materiais terapêuticos ou profiláticos ou de outros agentes ativos.

Breve Sumário da Invenção

A invenção caracteriza dispositivos e processos para a entrega de agentes ativos a um indivíduo. A formulação do agente ativo pode ser armazenada dentro de um sistema de entrega de agente ativo (por exemplo, contido numa camada de entrega do sistema ou um reservatório dentro do sistema de entrega de agente ativo controlado).

A formulação de agente ativo pode compreender uma quantidade de agente ativo suficiente para o tratamento e que seja estável nas temperaturas do corpo (por exemplo, que não haja degradação inaceitável) para todo o período de tratamento pré-selecionado. Os sistemas de entrega de agente ativo podem armazenar com segurança a formulação de agente ativo

(por exemplo, sem liberação rápida), proporcionar proteção suficiente contra processos do corpo para evitar degradação inaceitável da formulação, e liberar a formulação do agente ativo de um modo controlado numa taxa terapeuticamente efetiva, ao indivíduo. Na sua utilização, o sistema de entrega de agente ativo pode ser implantado no corpo do indivíduo em um sítio de implantação, e a formulação do agente ativo pode ser liberada do sistema de entrega do agente ativo a um sítio de entrega dentro, por exemplo, da parede peritoneal ou abdominal. Uma vez colocada no sítio de entrega, a formulação de agente ativo pode entrar no indivíduo através de tecido vascularizado.

A presente invenção pode dar ao paciente uma maior flexibilidade de estilo de vida, liberdade de movimento, e a possibilidade de realizar atividade física de uma maneira mais natural e confortável. A presente invenção pode eliminar a necessidade de injeções freqüentes e a dor associada com múltiplas injeções diárias com agulha, irritação da pele, agonia mental sofrida por pacientes apresentando dificuldade de controlar ou manter os parâmetros fisiológicos pertencentes à sua condição clínica.

Em uma concretização, a invenção compreende um dispositivo de entrega de um agente ativo compreendendo um dispositivo de entrega travado e um processo minimamente invasivo de colocar um tal dispositivo de entrega de agente ativo substancialmente adjacente a tecido vascular. A implantação de um tal dispositivo pode proporcionar uma entrega sustentada de materiais terapêuticos, profiláticos e/ou de muitos outros tipos. De um modo geral, o dispositivo de entrega de um agente ativo pode ser colocado, por exemplo, dentro do espaço abdominal, dentro do omento, dentro da cavidade peritoneal, um espaço formado entre as camadas parietal e visceral do peritônio, ou entre o peritônio parietal e a parede abdominal. São possíveis outros locais para colocação.

As técnicas de implantação contempladas incluem uma abordagem que posiciona o dispositivo de entrega de agente ativo dentro do espaço peritoneal através de uma incisão cirúrgica puncionada. Pode ser desejável utilizar técnicas cirúrgicas que permitem acesso à cavidade peritoneal,

onde uma pequena incisão cirúrgica expõe a cavidade. Em seguida à dissecação do peritônio, um dispositivo de entrega de agente ativo, conforme aqui descrito, pode ser inserido no espaço. Após permitir um certo grau de posicionamento, se necessário, a incisão pode ser fechada.

5 O dispositivo de entrega de agente ativo pode incluir uma construção biológica e um meio de travamento. O dispositivo de entrega pode ser substancialmente flexível e/ou ter uma frente adesiva. O meio de travamento pode ser feito de um material substancialmente flexível capaz de ancorar o dispositivo de entrega em contato substancialmente planar com o tecido vascularizado. O dispositivo de entrega pode ser inserido percutaneamente próximo de tecido vascular tal como, por exemplo, tecido peritoneal. Quando o dispositivo de entrega tiver sido inserido, o meio de travamento pode ser utilizado para puxar o dispositivo de entrega contra o tecido vascular, de tal modo que a superfície de topo de entrega de agente ativo do dispositivo de entrega entre em contato com o tecido vascular. O contato entre a superfície de entrega do agente ativo do dispositivo de entrega e o tecido vascular pode ser mantido em fazendo e mantendo um recurso de travamento substancialmente esticado. Em uma concretização alternativa, pode ser utilizado um adesivo na superfície de entrega de agente ativo do dispositivo de entrega capaz de aderir substancialmente ao tecido vascular para manter o dispositivo de entrega substancialmente em contato com o tecido vascularizado.

Pode ser utilizado, de um modo geral, qualquer implemento tubular ou similar para inserir e/ou estender o dispositivo de entrega. O implemento de inserção pode ser compreendido por um tubo interno e um tubo externo, onde o dispositivo de entrega é colocado dentro do tubo interno. O lado do tubo interno pode ter uma abertura em que pode ser colocado o dispositivo de entrega quando o tubo interno é estendido para fora do tubo externo. Onde uma extremidade do recurso de travamento do dispositivo de entrega é fixado ao dispositivo de entrega, a outra extremidade do recurso de travamento pode ser fixada dentro da extremidade distal fechada do tubo interno. O tubo interno pode ser retraído para dentro do tubo externo antes da implantação. Após um trocarte ser inserido no indivíduo, com o imple-

mento de inserção posicionado dentro da cânula do trocarte, o tubo interno pode ser estendido no corpo do indivíduo. Quando a extensão do tubo interno resulta na exposição da abertura no lado do tubo interno para a cavidade do corpo, o dispositivo de entrega pode ser estendido no corpo do indivíduo.

- 5 Após o dispositivo de entrega ser estendido, o tubo interno pode ser novamente substancialmente retraído para dentro do tubo externo, sem separar o recurso de travamento. Então o trocarte pode ser retirado do corpo, juntamente com o implemento de inserção. Após a extremidade distal do implemento de inserção ter sido retirada, o recurso de travamento pode ser visto e
- 10 manipulado. O recurso de travamento pode ser separado do implemento de inserção e manipulado para manter o dispositivo de entrega no lugar.

Os presentes inventores descobriram um dispositivo que é adequado para a liberação controlada e sustentada de um agente efetivo na obtenção de um efeito fisiológico ou farmacológico local ou sistêmico desejado.

- 15 O dispositivo inclui um sistema de entrega de agente ativo implantável compreendendo uma quantidade efetiva de pelo menos um agente ativo que, uma vez implantado, permite ao dispositivo fornecer um suprimento contínuo do agente ou agentes a regiões internas do corpo sem requerer penetrações invasivas adicionais nessas regiões. Ao invés disso, o dispositivo pode permanecer no corpo e servir como uma fonte contínua do agente ou agentes.
- 20 O dispositivo de acordo com a presente invenção permite a liberação constante prolongada de agentes ativos ao longo de um período específico de meses (por exemplo, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses) ou anos (por exemplo, 1 ano, 5 anos, 10 anos, 20 anos) até que o agente tenha sido substancialmente esgotado.
- 25

- Os tipos de substâncias que podem ser entregues através do dispositivo de entrega podem incluir medicamentos (trombolíticos, inibidores de plaquetas, agentes anti-restenóticos, bloqueadores beta, antagonistas de canais de íons, agentes ionotrópicos positivos ou negativos, antiarrítmicos,
- 30 antibióticos, analgésicos, agentes quimioterápicos, outros agentes antineoplásicos, etc.), proteínas naturais ou recombinantes (por exemplo, proteínas angiogênicas tais como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF),

14

fatores de crescimento de fibroblastos (FGE), fator de crescimento de epiderme (EGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento de células nervosas (NGF) ou fator de crescimento de hepatócitos (HGF)), células ou preparações celulares (por exemplo, células-tronco, 5 outras células progenitoras, miócitos, mioblastos, células de ilhotas pancreáticas, células de secreção de dopamina, etc.), genes ou preparações de terapia por genes (por exemplo, vetores virais contendo genes para aplicações de terapia por genes, material genético para transmissão eletroforética para dentro de células, plasmídeos, vetores virais, células geneticamente modificadas, DNA nu, etc), meios de contraste ou corantes para formação de ima- 10 gens, materiais ou medicamentos de diagnóstico radio-marcados ou outras substâncias rastreáveis, misturas de quaisquer uns dos acima, isoladamente, em solução ou em combinação com qualquer substância ou matriz de entrega (por exemplo, matrizes poliméricas utilizadas para inibir ou reduzir a distribuição ou disseminação de uma substância para longe do seu sítio ori- 15 ginal de injeção), soluções de diálise ou soluções de microdiálise, e/ou quaisquer outros tipos de substâncias ou combinações das mesmas que possam ser introduzidas através do dispositivo de entrega para qualquer finalidade terapêutica, de formação de imagem, de diagnóstico ou outra.

20 Em diversos aspectos, o agente ativo pode ser entregue a uma baixa taxa de dosagem, por exemplo, até cerca de 0,01 micrograma/h, 0,10 micrograma/h, 0,25 micrograma/h, 1 micrograma/h, ou 5, 10, 25, 50, 75, 100, 150, ou de um modo geral até cerca de 200 microgramas/h. Faixas específicas de quantidades de agente ativo entregues podem variar dependendo, 25 por exemplo, da potência. Em uma concretização exemplificativa, uma formulação de medicamento é fornecida a uma taxa de baixo volume, por exemplo, uma taxa de volume de desde cerca de 0,01 microlitros/dia a cerca de 2 mL/dia. A entrega de uma formulação pode ser substancialmente contínua ou pulsante, e pode ser por um período de administração pré- 30 selecionado variando desde algumas horas até anos.

Em outra concretização, a formulação é entregue numa taxa de volume de desde cerca de 1 mL por dia a cerca de 150 mL por dia. Em outra

concretização, a entrega da formulação é substancialmente contínua.

O sumário acima da presente invenção não tem o propósito de descrever cada concretização ou cada implementação da presente invenção. Vantagens e resultados, juntamente com uma compreensão mais completa da invenção, tornar-se-ão aparentes e apreciados por referência à descrição e reivindicações detalhadas que se seguem consideradas em conjunto com os desenhos que acompanham este documento.

Ao longo deste documento, todas as temperaturas são dadas em graus Celsius, e todas as porcentagens são porcentagens por peso, a não ser que seja de outro modo estabelecido. As seguintes são definições de termos utilizados nesta descrição. A definição inicial proporcionada para um grupo ou termo neste documento aplica-se àquele grupo ou termo ao longo da presente descrição, individualmente ou como parte de outro grupo, a não ser que seja de outro modo indicado.

A não ser que seja definido de outro modo, todos os termos técnicos e científicos utilizados neste documento têm o mesmo significado que o comumente entendido por alguém com conhecimento comum da arte à qual pertence esta invenção. Conquanto quaisquer processos, dispositivos e materiais similares ou equivalentes àqueles descritos neste documento possam ser utilizados na prática ou para testar a invenção, são descritos agora os processos, dispositivos e materiais preferidos.

Todas as publicações mencionadas neste documento são incorporadas neste documento para fins de referência para a finalidade de descrever e revelar as composições e metodologias que são descritas nas publicações que possam ser utilizadas em conexão com a invenção presentemente descrita. As publicações discutidas neste documento são proporcionadas unicamente quanto à sua revelação antes da data de depósito do presente pedido. Nada neste documento deve ser considerado como uma admissão de que a invenção não é autorizada a antedatar uma tal revelação em virtude de invenção anterior.

Breve Descrição dos Desenhos

Os desenhos que acompanham este documento incorporados na

e formando parte do pedido ilustram diversos aspectos da presente invenção, e juntamente com a descrição servem para explicar os princípios da invenção. Nos desenhos:

5 A Figura 1 é uma vista de um dispositivo de entrega dentro de um abdômen de acordo com uma concretização da invenção.

A Figura 2 é uma vista de um dispositivo de entrega entrado dentro de um abdômen através de uma cânula de acordo com uma concretização da invenção.

10 A Figura 3 é uma vista de um implemento de inserção com um dispositivo de entrega de acordo com uma concretização da invenção.

A Figura 4 mostra um implemento de inserção numa cânula ao entrar em um abdômen de acordo com uma concretização da invenção.

15 A Figura 5 mostra o implemento de inserção numa cânula da Figura 4 após entrada no abdômen de acordo com uma concretização da invenção.

A Figura 6 mostra o prolongamento do tubo interno do implemento de inserção numa cânula da Figura 5 de acordo com uma concretização da invenção.

20 A Figura 7 mostra um dispositivo de entrega descendo do implemento de inserção numa cânula da Figura 4 de acordo com uma concretização da invenção.

A Figura 8 mostra o implemento de inserção numa cânula da Figura 4 sendo removida do abdômen de acordo com uma concretização da invenção.

25 A Figura 9 mostra um grampo fixado a uma trava do dispositivo de entrega para mantê-lo no lugar no abdômen de acordo com uma concretização da invenção.

30 A Figura 10 mostra uma vista em seção transversal de um dispositivo de entrega e a extremidade distal de um implemento de inserção de acordo com uma concretização da invenção.

A Figura 11 é o dispositivo de entrega e o implemento de inserção da Figura 8 com o dispositivo de entrega destacado do tubo interno do

implemento de inserção de acordo com uma concretização da invenção.

A Figura 12 representa uma concretização do dispositivo de entrega com material biológico estendendo-se para o diâmetro externo do tubo interno do implemento de inserção.

5 A Figura 13 representa uma concretização do dispositivo de entrega com um substrato flexível descrevendo um arco no diâmetro externo do tubo interno do implemento de inserção.

A Figura 14 é o dispositivo de entrega da Figura 13 estendido e assumindo uma forma substancialmente plana de acordo com uma concretização da invenção.

A Figura 15 é uma seção transversal de uma concretização em que o dispositivo de entrega possui um reservatório.

A Figura 16 é uma seção transversal da concretização da Figura 15.

15 Será feita referência agora em detalhe às presentes concretizações preferidas da invenção, um exemplo dos quais é ilustrado nos desenhos que acompanham. Também serão discutidas concretizações alternativas.

Descrição Detalhada da Invenção

20 Antes que seja revelado e descrito o presente processo de preparar dispositivos de entregas transdermais, transmucosais e/ou outros, deve ser entendido que esta invenção não é limitada às etapas particulares de processo e aos materiais revelados neste documento e que tais etapas de processo e materiais podem variar algo. Também deve ser entendido que a terminologia utilizada neste documento é utilizada somente para finalidades de descrever concretizações particulares e não tem a intenção de limitação uma vez que o escopo da presente invenção será limitado somente pelas reivindicações anexas.

30 Deve ser observado que, conforme utilizado neste pedido e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma" e "o" incluem referências no plural a não ser que o conteúdo o dite claramente de outro modo. Assim, por exemplo, a referência a uma estrutura laminada contendo "um

17

18

medicamento" inclui uma mistura de dois ou mais medicamentos, referência a "um adesivo" inclui referência a dois ou mais de tais adesivos, e a referência a "um realçador" inclui referência a uma mistura de dois ou mais realçadores.

5 No descrever e reivindicar a presente invenção, será utilizada a seguinte terminologia, de acordo com as definições abaixo estabelecidas.

Conforme aqui utilizado, o termo "agente ativo" inclui, sem limitação, qualquer substância que se deseje incorporar no sistema de entrega da presente invenção para uma entrega e/ou liberação sustentada e controlada.

10 Um agente ativo pode se encontrar em qualquer estado, incluindo líquidos, soluções, pastas, sólidos, e similares. O agente ativo pode ser um agente farmacologicamente ativo, tal como um agente ativo e/ou substância de diagnóstico para utilização humana ou veterinária. De um modo geral, "agentes ativos" referem-se, sem limitação, a qualquer composição que possa ser utilizada para o benefício de uma espécie mamífera. Tais agentes podem tomar a forma de íons, macromoléculas, moléculas orgânicas pequenas, peptídeos, proteínas ou polipeptídeos, oligonucleotídeos, e oligossacarídeos, por exemplo.

20 O termo "dispositivo de entrega de agente ativo" significa um dispositivo implantável capaz de entregar uma quantidade terapêuticamente efetiva de um agente ativo de um biomaterial e inclui um dispositivo compreendendo um dispositivo implantável incluindo uma trava. O termo "dispositivo de entrega de agente ativo" pode ser utilizado intercambiavelmente com o termo "dispositivo de implantação" ou "implante".

25 Conforme aqui utilizado, o termo "gel ativo", "medicamento geleificado", "medicamento em forma de gel", e similares inclui um medicamento em que é dispensado um agente de geleificação para obter propriedades selecionadas de escoamento e de tensão superficial para aplicação a placas laminadas. Assim, um gel ativo é um medicamento líquido em um estado viscoso mas ainda escoável, e pode ser uma mistura coloidal/bifásica ou dissolvida de medicamento líquido e um agente de geleificação. Medicamento líquido significa tanto um medicamento que é em si um líquido ou é dis-

30

solvido, suspenso, ou disperso em um solvente ou veículo selecionado. Um tal solvente pode ser um líquido, tal como etanol, água, e similar, ou um semi-sólido de baixa viscosidade que pode ser extrudado, tal como polímeros de baixo peso molecular, ceras, geléia de petróleo, e similares. Gel ativo também pode incluir realçadores que podem ser adicionados à formulação para facilitar o transporte do medicamento para o corpo. Gel ativo também pode incluir uma combinação de medicamentos, agentes de geleificação, realçadores, preservativos, antioxidantes, antiirritantes, agentes de solubilização, e similares. O termo "gel" tem o significado de se aplicar à natureza funcional do componente de medicamento espessado quer seja ou não atendida a definição técnica de um gel.

O termo "administrar" destina-se a incluir a introdução do sistema ou dispositivo de entrega da presente invenção em um indivíduo. Quando a administração é para a finalidade de tratamento, a administração pode ser tanto para finalidades profiláticas como terapêuticas. Quando proporcionada profilaticamente, a substância é proporcionada adiantadamente a qualquer sintoma. A administração profilática da substância pode servir para evitar ou atenuar qualquer sintoma subsequente. Quando proporcionada terapeuticamente, a substância é proporcionada no início do aparecimento de um sintoma (ou logo em seguida). A administração terapêutica dessa substância pode servir para atenuar qualquer sintoma atual.

Conforme aqui utilizado, o termo "biomaterial" inclui material biocompatível compreendendo um ou mais agentes ativos numa forma adequada para a entrega dentro de um indivíduo numa quantidade terapeuticamente aceitável.

O "realçamento da entrega", "realçamento da penetração" ou "realçamento da permeação" conforme utilizado neste documento refere-se a um aumento em quantidade e/ou taxa de entrega de um composto que é entregue dentro e através de uma ou mais camadas de um tecido epitelial ou endotelial. Um realçamento da entrega pode ser observado pela determinação da taxa e/ou quantidade do composto que passa através de uma ou mais camadas de tecido animal ou humano. O realçamento da entrega tam-

19

bém pode envolver um aumento na profundidade no tecido ao qual o composto é entregue, e/ou a extensão da entrega a um ou mais tipos de células do epitélio ou de outro tecido. Tais determinações são prontamente obtidas por, por exemplo, utilização de um aparelho de difusão conforme descrito na Patente U.S. No. 5.891.462.

"Sítio de entrega" conforme utilizado neste documento tem o significado de incluir uma área do corpo à qual o agente ativo é entregue para entrada na circulação sistêmica, por exemplo, um sítio que permite acesso sistêmico do agente ativo entregue ao sítio. Sítios de entrega exemplificativos compatíveis com a entrega sistêmica de agente ativo incluem, mas não são necessariamente limitados a, sítios do peritônio e do omento. A entrega pode ser trans-epitelial ou através do tecido epitelial. Um "tecido epitelial" é o tecido básico que cobre áreas superficiais da superfície, espaços, e cavidades do corpo. Os tecidos epiteliais são compostos principalmente de células epiteliais que são ligadas entre si e descansam sobre uma matriz extracelular (membrana de base) que é produzida tipicamente pelas células.

Conforme aqui utilizado, o termo "medicamento" ou "agente ativo" ou qualquer termo similar significa qualquer material químico ou biológico ou composto adequado para administração pelos processos ensinados na presente invenção, que induz um efeito biológico ou farmacológico desejado, que pode incluir mas não é limitado a (1) afetando processos vitais, (2) possuindo um efeito profilático no organismo e evitando um efeito biológico indesejado tal como prevenção de uma infecção, (3) aliviando uma condição causada por uma doença, por exemplo, aliviando dor ou inflamação causada como resultado de uma doença, e/ou (4) tanto aliviando, como reduzindo ou eliminando completamente a doença do organismo. O efeito pode ser local, tal como proporcionando um efeito anestésico local, ou pode ser sistêmico. Esta invenção não está direcionada a novos medicamentos ou a novos agentes ativos. Ao invés disso, a mesma é limitada a dispositivos e processos de produção para a entrega de medicamentos ou agentes que existem na arte ou que podem ser mais tarde estabelecidos como medicamentos ou agentes ativos e que são adequados pra entrega pela presente invenção.

21

Tais substâncias incluem amplas classes de compostos normalmente entregues ao corpo, incluindo através de superfícies e membranas do corpo. Em geral, isto inclui mas não é limitado a: antiinfeciosos tais como antibióticos e agentes antivirais; analgésicos e combinações analgésicas; anoréxicos; anti-helmínticos; antiartíticos; agentes antiasmáticos; anticonvulsionantes; antidepressivos; agentes antidiabéticos; antidiarréicos; anti-histamínicos; agentes antiinflamatórios; preparações anticefaléicas; antinauseantes; antineoplásicos; medicamentos antiparkinsonismo; antipruríticos; antipsicóticos; antipiréticos; antiesspasmódicos; anticolinérgicos; simpatomiméticos; derivados de xantina; preparações cardiovasculares incluindo bloqueadores de canais de potássio e de cálcio, beta-bloqueadores, alfa-bloqueadores, e antiarrítmicos; anti-hipertensivos; diuréticos e antidiuréticos; vasodilatadores incluindo coronários, periféricos e cerebrais gerais; estimulantes do sistema nervoso central; vasoconstritores; preparações contra tosse e resfriado, incluindo descongestionantes; hormônios tais como estradiol e outros esteróides, incluindo corticóesteróides; hipnóticos; imunossupressivos; relaxantes musculares; parasimpatolíticos; psíquestimulantes; sedativos; tranquilizadores; e nicotina e sais de adição de ácido da mesma.

Alterando quer a resistência (o coeficiente de difuso) ou a força de impulsão (o gradiente para difusão) pode aumentar o fluxo de um medicamento através do tecido vascular. O fluxo pode ser realçado pela utilização dos chamados realçadores de penetração ou químicos. Os realçadores químicos são compreendidos por duas categorias principais de componentes, isto e, compostos de alteração do envoltório celular e solventes ou sistemas binários contendo tanto compostos de alteração do envoltório celular como solventes.

O termo "formulação" significa qualquer medicamento juntamente com um excipiente ou portador farmacêuticamente aceitável tal como um solvente tal como água, solução salina tamponada com fosfato ou outra substância aceitável. Uma formulação pode incluir um ou mais agentes ativos, e também englobar um ou mais materiais portadores, conforme é conhecido na arte.

O termo "sítio de implantação" é utilizado para referir-se a um sítio sobre ou dentro do corpo de um indivíduo no qual pode ser introduzido um dispositivo de entrega de agente ativo. Isto inclui mas não é limitado a uma punção ou abertura na epiderme através do qual pode ser inserido um dispositivo de entrega. Um "sítio de implantação" pode ser de um modo geral proximal a um "sítio de entrega". Por exemplo, um "sítio de implantação" pode se referir a uma abertura na superfície externa de um indivíduo, enquanto que o "sítio de entrega" se refere a uma área de um modo geral contígua ou proximal da abertura em uma superfície interna do indivíduo.

O termo "macromolécula" conforme utilizado neste documento refere-se a moléculas grandes (PM maior do que 1000 daltons) exemplificadas por, mas não limitadas a, peptídeos, proteínas, oligonucleotídeos e polinucleotídeos de origem biológica ou sintética. "Molécula orgânica pequena" refere-se a um agente contendo carbono tendo um peso molecular (PM) menor do que ou igual a 1000 daltons. O termo "peptídeo" conforme utilizado neste documento refere-se a um composto constituído de uma cadeia única de D- ou L-amino ácidos ou uma mistura de D- e L-amino ácidos unidos por ligações peptídicas. De um modo geral, os peptídeos contêm pelo menos dois resíduos amino ácido e têm menos do que cerca de 50 amino ácidos de comprimento. O termo "proteína" conforme utilizado neste documento refere-se a um composto que é composto de amino ácidos dispostos linearmente unidos por ligações peptídicas, mas ao contrario dos peptídeos, possui uma conformação bem definida. As proteínas, ao contrario dos peptídeos, consistem de um modo geral de cadeias de 50 ou mais amino ácidos. "Polipeptídeo" conforme utilizado neste documento refere-se a um polímero de pelo menos dois resíduos amino ácido e que contém uma ou mais uniões peptídicas. "Polipeptídeo" engloba peptídeos e proteínas, independentemente do fato do polipeptídeo ter uma conformação bem definida.

"Configurado" ou "temporal" conforme utilizado no contexto de entrega de agente ativo significa a entrega de agente ativo numa configuração, de um modo geral, numa configuração substancialmente regular, ao longo de um período de tempo pré-selecionado (por exemplo, outro que um

período associado com, por exemplo, uma injeção maciça). A entrega "configurada" ou "temporal" significa englobar a entrega de agente ativo a uma taxa ou faixa de taxas aumentando, diminuindo, substancialmente constante, ou pulsante (por exemplo, quantidade de agente ativo por unidade de tempo, ou volume de agente ativo por unidade de tempo), e engloba adicionalmente uma entrega contínua ou substancialmente contínua, ou crônica. Por "substancialmente contínua" conforme utilizada no, por exemplo, contexto de "infusão substancialmente contínua" ou "entrega substancialmente contínua" significa referir-se à entrega de agente ativo de uma maneira que é substancialmente não interrompida por um período pré-selecionado de entrega de agente ativo (outro que um período associado com, por exemplo, uma injeção maciça). Além disso, a entrega "substancialmente contínua" de agente ativo também pode englobar a entrega de agente ativo a uma taxa ou faixa de taxas substancialmente constantes, pré-selecionadas (por exemplo, quantidade de agente ativo por unidade de tempo, ou volume de formulação de agente ativo por unidade de tempo) que é substancialmente não interrompido por um período pré-selecionado de entrega de agente ativo.

O termo "substrato" conforme utilizado neste documento significa a inclusão de uma camada de base do dispositivo de entrega de agente ativo. O substrato pode proporcionar simplesmente um suporte estrutural e/ou pode servir a uma ou mais outras funções. Por exemplo, o substrato pode incluir outros agentes operáveis para servir o indivíduo e/ou o agente ativo e/ou o material contendo o agente ativo. A utilização do termo "substrato" não deve ser considerada como limitando a invenção a um dispositivo de entrega compreendendo uma pluralidade de camadas, porquanto o dispositivo de entrega pode compreender uma camada única.

Os termos "indivíduo", "individual", e "paciente", utilizados intercambiavelmente neste documento, referem-se a qualquer indivíduo, de um modo geral, somente para fins de exemplificação, um mamífero (por exemplo, humano, canino, felino, eqüino, bovino, ursino, ictiino, porcino, ungulado, etc), ao qual pode ser entregue um agente ativo.

Conforme utilizados neste documento, os termos "liberação sus-

5 tentada" e "liberação controlada" indicam uma prolongação da duração de liberação e/ou duração de ação de um agente ativo e são bem entendidos na arte e têm o propósito de serem intercambiáveis, a não ser que seja de outro modo indicado. Liberação sustentada, por exemplo, pode ser por um período de pelo menos 12 horas, pelo menos 24 horas, pelo menos duas semanas, pelo menos um mês, pelo menos três meses, ou mais longo.

10 O termo "entrega sistêmica" tem o significado de englobar todas as rotas parenterais de entrega que permitam ao agente ativo entrar na circulação sistêmica, por exemplo, intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutânea, intratecido adiposo, intralinfático, etc.

15 O termo "quantidade terapeuticamente efetiva" significa uma quantidade de um agente terapêutico, ou uma taxa de entrega de agente terapêutico, efetiva para facilitar um desejado efeito terapêutico. O preciso efeito terapêutico desejado pode variar de acordo com a condição a ser tratada, com a formulação a ser administrada, e com uma diversidade de outros fatores que são entendidos por aqueles com experiência ordinária na arte.

20 Conforme utilizado neste documento, o termo "biocompatível" inclui qualquer material que seja compatível com tecido vivo ou com um sistema vivo por não ser tóxico ou prejudicial e que não causa rejeição imunológica. "Biocompatibilidade" inclui a tendência de um material a ser biocompatível. Conforme utilizado neste documento, o termo "biocompatível" refere-se coletivamente tanto ao dispositivo de entrega intacto como a seu conteúdo. Especificamente, refere-se à compatibilidade do dispositivo de entrega intacto implantado e seu conteúdo de evitar efeitos prejudiciais dos diversos sistemas protetores do corpo e que permanecem funcionais por um período significativo de tempo. Adicionalmente ao fato de evitar respostas protetoras do sistema imune, ou resposta de corpo estranho, "biocompatível" também implica no fato de não serem ocasionados efeitos citotóxicos específicos indesejados ou efeitos sistêmicos pelo dispositivo de entrega e seu conteúdo tais que pudessem vir a interferir com o desejado funcionamento do dispositivo de entrega ou de seu conteúdo. A biocompatibilidade do dispositivo é

94

produzida por uma combinação de fatores.

Importantes para a biocompatibilidade e funcionalidade continuada são a morfologia do dispositivo de entrega, a hidrofobicidade e a ausência de substâncias indesejáveis quer na superfície, ou lixiviáveis do dispositivo de entrega. Assim, são evitadas superfícies escovadas, dobras, intercamadas ou outros formatos ou estruturas elicitando uma resposta de corpo estranho. Os materiais que formam o dispositivo de entrega são suficientemente puros de modo que substâncias indesejáveis não são lixiviados dos próprios materiais do dispositivo de entrega. Adicionalmente, em seguida à

5 preparo do dispositivo de entrega, é evitado o tratamento da superfície externa do dispositivo de entrega com fluidos ou materiais (por exemplo, sorro) que possam aderir a ou serem absorvidos pelo dispositivo de entrega e subsequente prejudicar a biocompatibilidade do dispositivo de entrega.

10

Primeiro, os materiais utilizados para formar o dispositivo de entrega são substâncias selecionadas baseadas na sua aptidão de serem compatíveis com e aceitos pelos tecidos do receptor do dispositivo de entrega implantado. São utilizadas substâncias que não são prejudiciais ao receptor ou ao agente ativo biológico isolado. Em segundo lugar, as substâncias utilizadas na preparação do dispositivo de entrega biocompatível são ou i-

15 sentos de substâncias pirogênicas lixiviáveis ou de outro modo prejudiciais, irritantes, ou imunogênicas ou são exaustivamente purificadas para remover tais substâncias prejudiciais. Em seguida, e durante a fabricação e manutenção do dispositivo de entrega antes de sua implantação, é tomado grande cuidado para evitar a adulteração ou contaminação do dispositivo de entrega

20 com substâncias que pudessem afetar desfavoravelmente sua biocompatibilidade. Em terceiro lugar, a configuração externa do dispositivo de entrega, incluindo sua textura, é formada de tal maneira a proporcionar uma interface ótima com tecidos do receptor após sua implantação. Este parâmetro é definido em parte pelo sítio de implantação. Por exemplo, se o dispositivo de

25 entrega for residir na cavidade peritoneal do receptor, sua superfície deve ser lisa. Entretanto, se o mesmo for ficar embebido nos tecidos moles do receptor, sua superfície pode ser moderadamente áspera ou pontilhada. Um

30

26

fator determinante será o fato de ser desejável ou não permitir que as células do receptor se fixem na superfície externa do dispositivo de entrega ou se tal fixação deve ser evitada. Uma textura aberta ou superfície similar á esponja pode promover o desenvolvimento de camadas capilares, enquanto
5 que uma superfície lisa pode desencorajar o supercrescimento excessivo por fibroblastos. Deve ser evitado o supercrescimento excessivo por fibroblastos, exceto quando tiver ocorrido subcrescimento capilar, por poder resultar na deposição de uma membrana de base fracamente permeável em torno do dispositivo de entrega e a separação das células isoladas do contato com o
10 corpo do receptor por formação de parede.

Também foi verificado que certas geometrias do dispositivo de entrega elicitam respostas fibróticas de corpo estranho e devem ser evitadas. Portanto, os dispositivos de entrega não devem conter estruturas tendo intercamadas tais como superfícies escovadas ou dobras. Em geral, superfícies ou bordas opostas de dispositivos de entrega tanto do mesmo como de
15 dispositivos de entrega adjacentes devem estar com pelo menos 1 mm de afastamento, preferivelmente mais do que 2 mm e o mais preferivelmente mais do que 5 mm. Concretizações preferidas incluem cilindros, cilindros em forma de "U", e folhas ou sanduíches planos. A região circundante ou periférica (camisa) do dispositivo de entrega biocompatível pode incluir opcionalmente substâncias que diminuam ou que detenham uma resposta inflamatória local ao dispositivo de entrega implantado, e/ou gerem ou criem um ambiente local adequado para as células ou tecidos implantados.
20

Conforme utilizado neste documento, o termo "bioabsorvível" inclui a aptidão de um material de eventualmente ser absorvido pelo corpo. Preferivelmente, a absorção ocorre sem efeitos prejudiciais sobre o corpo.
25

Conforme utilizado neste documento, o termo "memória de forma" inclui a aptidão de um material retornar a uma forma pré-formada.

Com referencia agora aos desenhos em detalhe, em que números idênticos indicam os mesmos elementos em todas as vistas, a FIG. 3 mostra um implemento de inserção 11 operável para implantar um objeto dentro do corpo. O dispositivo de entrega 10 pode ser uma matriz celular ou
30

de tecido tal como revelado na Patente U.S No. 4.902.295 por Walthall et al., ou qualquer outro biomaterial capaz de entregar um medicamento ou outro material terapêutico, profilático, ou outro. O dispositivo de entrega 10 pode ser suspenso a partir de uma trava 12, a qual pode estar fixada a um tubo interno 14. A trava 12 não deve afetar prejudicialmente o funcionamento do dispositivo de entrega 10 ou a biocompatibilidade do dispositivo de entrega 10.

O implemento de inserção 11 inclui um tubo interno 14 e um tubo externo 16. O tubo interno 14 tem uma parte removida, criando uma cavidade 18 para receber o dispositivo de entrega 10. O tubo interno 14 é deslizável através do tubo externo 16. A ponta externa distal do tubo interno 14 pode ser cega, arredondada, ou pontiaguda, dependendo da estrutura de tecido na qual deve penetrar, da quantidade de dano subordinado, e/ou de outras considerações.

O implemento de inserção 11 pode ter uma alavanca 13 que, quando apertada, faz com que o tubo interno 14 se estenda distalmente para longe da extremidade distal do tubo externo 16. A FIG. 3 representa a alavanca 13 como totalmente apertada e, conseqüentemente, o tubo interno 14 fica suficientemente estendido de modo a expor a cavidade 18, permitindo que o dispositivo de entrega 10 caia do mesmo. Quando o tubo interno 14 está dessa forma estendido para fora do tubo externo 16, o dispositivo de entrega 10 fica suspenso a partir de uma trava 12. Quando o tubo interno 14 fica retraído para dentro do tubo externo 16 antes da implantação, o dispositivo de entrega 10 fica retido dentro da cavidade 18 pelo tubo externo 16. Uma vedação, tal como uma vedação de borda deslizante, pode ser utilizada entre os tubos interno e externo para vedar o gás dentro do abdômen enquanto o implemento de inserção 11 estiver em uso.

Em uma concretização preferida, o dispositivo de entrega 10 é um encapsulado travado contendo agentes biologicamente ativos. Nessa concretização, o dispositivo de entrega 10 inclui uma membrana 32 contendo o agente biologicamente ativo, com uma trava 12, ou haste, estendendo-se do mesmo. A trava 12 é de comprimento suficiente para atingir, a partir da

27

membrana 32, no sítio de tratamento 5, um local externo próximo do sítio de inserção 2, e pode ser uma extensão do veículo celular.

O abdômen 20 pode ser insuflado durante o processo de implantação utilizando, por exemplo, uma agulha "veress". Um trocarte, tal como um criado pela Ethicon Endosurgery, em Cincinnati, Ohio, pode ser utilizado para penetrar o abdômen 20 e/ou servir como um veículo para o implemento de inserção 11 e/ou servir como um veículo para o dispositivo de entrega 10.

A extremidade distal do implemento de inserção 11 pode ser introduzida no abdômen 20 por diversas maneiras. Por exemplo, uma cânula 22, tal como aquela de um trocarte, pode ser posicionada no sítio de inserção 2 com um obturador inserido no mesmo para evitar que material entre na cânula 22 durante a inserção. Após a combinação cânula/obturador ser inserida no abdômen 20 no sítio de inserção 2, o obturador é removido, deixando a cânula 22 no abdômen 20. Quando o obturador tiver sido removido, a cânula 22 está livre para receber o implemento de inserção 11, que, de um modo geral, tem um formato predeterminado para se ajustar deslizavelmente dentro do furo central da cânula 22. A FIG. 5 representa um trocarte com um implemento de inserção 11 desse modo inserido dentro de sua cânula 22 no abdômen 20 de um indivíduo. A utilização de uma alavanca 13 avança o tubo interno 14 distalmente dentro do tubo externo 16.

Alternativamente, onde o implemento de inserção 11 é tampado na sua extremidade distal conforme mostrado na FIG. 3, o implemento de inserção 11 pode atuar como o obturador para eliminar as etapas de remover um obturador da cânula 22 e subsequente inserir o implemento de inserção 11 na cânula 22 após a cânula 22 ter entrado no abdômen 20. A FIG. 4 mostra o implemento de inserção 11 carregado na cânula 22 de um trocarte pronto para utilização no abdômen 20 de um indivíduo, conquanto o dispositivo possa ser utilizado para implantar objetos nas outras partes do corpo de um indivíduo. Quando o implemento de inserção 11 é utilizado como um obturador, o implemento de inserção é carregado na cânula 22 antes da penetração no sítio de inserção 2. Deste modo, o implemento de inserção 11 pode ser introduzido no abdômen 20 com a inserção simultânea do tro-

28

carte com o implemento de inserção 11. A FIG. 5 representa um trocarte com um implemento de inserção 11 inserido dentro da cânula 22 no abdômen 20 de um indivíduo. A utilização de uma alavanca 13 avança o tubo interno 14 distalmente dentro do tubo externo 16.

5 Alternativamente, o implemento de inserção 11 pode ser inserido em um sítio de inserção 2 sem a utilização de uma cânula separada 22.

Quando a extremidade distal do implemento de inserção 11 tiver sido introduzido no abdômen 20 através de uma cânula 22, tal como a do trocarte, a extremidade distal do implemento de inserção 11 pode ser adicionalmente estendida a partir da cânula 22 conforme mostrado na FIG. 6. O tubo interno 14 se estende distalmente a partir do tubo externo 16. Uma parte do tubo interno 14 e o dispositivo de entrega 10 ainda se encontram dentro do tubo externo 16, de modo que o tubo externo 16 confina o dispositivo de entrega 10 dentro da cavidade 18 do tubo interno 16. Antes de estender o tubo interno 14, o abdômen 20 pode ser insuflado. Essa insuflação pode auxiliar na extensão do dispositivo de entrega 10 a partir da cavidade 18 do tubo interno 14.

Conforme mostrado na FIG. 7, o tubo interno 14 pode se estender totalmente dentro do abdômen 20. O dispositivo de entrega 10 pode então cair a partir do tubo interno 14 ou, alternativamente, pode ser ejetado do tubo interno 14 por uma mola ou outro meio de extensão. Pode ser utilizado um fluido ou outro material para servir como um lubrificante no tubo interno 14 para auxiliar na extensão do dispositivo de entrega 10. O dispositivo de entrega 10 fica então suspenso de uma trava 12. Após extensão do dispositivo de entrega 10, o tubo interno 1 pode ser substancialmente retraído proximalmente de volta para dentro do tubo externo 16. A retração proximal do tubo interno 14 pode ser temporariamente cessada de modo tal que a trava 12 não é cortada por compressão entre o lábio da cavidade 18 no tubo interno 14 e o lábio distal do tubo externo 16. Conforme mostrado na FIG. 8, a combinação da cânula 22 e o implemento de inserção 11 pode ser então puxado proximalmente através da parede do abdômen 20.

Alternativamente, após o dispositivo de entrega 10 ter sido es-

29

tendido, a combinação da cânula 22 e o implemento de inserção 11 pode ser puxada proximalmente através da parede do abdômen 20 sem retrain o tubo interno 14 de volta para dentro do tubo externo 16. Em outras palavras, o tubo interno 14 pode ser deixado totalmente ou substancialmente estendido ao tempo em que a combinação da cânula 22 e o implemento de inserção 11 é puxada proximalmente através da parede do abdômen 20.

30

A FIG. 9 mostra o dispositivo de entrega 10 pré-carregado contra a parede interna do abdômen 20. O mesmo pode ser colocado, por exemplo, contra a parede peritoneal em puxando a extremidade proximal da trava 12 proximalmente. Logo que a trava 12 esteja substancialmente esticada, a trava 12 pode ser cinchada no local com um grampo 23. Alternativamente, a trava 12 pode ser fixada ao abdômen 20 ou de outro modo presa utilizando uma sutura ou outro meio conhecido na arte. Após a trava estar firmada, a mesma pode ser cortada do tubo interno 14. Como uma etapa final, opcional, pode ser utilizada uma tampa para vedar o sítio de inserção 2 para evitar a introdução de material estranho através do sítio de inserção 2. Numa forma preferida do processo inventivo, a trava 12 permite que o dispositivo de entrega 10 seja recuperado do sítio de tratamento 12.

O dispositivo de entrega 1 pode ter agora as vantagens do tecido vascular do interior do abdômen 20. A vascularização do dispositivo de entrega 10 pode ocorrer para alimentar o dispositivo de entrega 10 com sangue, ou para ocasionar a troca de qualquer medicação dentro do dispositivo de entrega 10. Contra o tecido vascular, o dispositivo de entrega 10 pode entregar medicamentos ou materiais terapêuticos e/ou profiláticos ao tecido vascular. A quantidade ou a taxa de entrega de um agente através e/ou dentro de tecidos é algumas vezes quantificada em termos da quantidade de composto passando através de uma área predeterminada de tecido, que é uma área definida de tecido vivo não quebrado, intacto. Aquela área fica usualmente na faixa de cerca de 5 cm² a cerca de 100 cm², mais usualmente na faixa de cerca de 10 cm² a cerca de 100 cm², ainda mais usualmente na faixa de cerca de 20 cm² a cerca de 60 cm². Conforme pode ser apreciado por aqueles com experiência ordinária na arte, outras faixas são possíveis.

31

A Fig a 10 mostra uma seção transversal da extremidade distal do implemento de inserção 11. O dispositivo de entrega 10 está dentro do tubo interno 14. O dispositivo de entrega 10 pode ser uma construção biológica, tal como uma revelada na Patente U.S. No. 4.902.295 por Walthall et al., ou pode ser um biomaterial resiliente, ou similar a esponja 26 impregnado com fármacos ou outros materiais úteis. Um material mais macio pode ser retido com um substrato 24 formado, por exemplo, a partir de um plástico biocompatível e implantável, tal como ácido polilático ou qualquer outro material biocompatível e implantável adequado para tal uso.

A FIG 11 representa o dispositivo de entrega 10 destacado do tubo interno 14 e suspenso por uma trava 12. A trava 12 pode se conectar a ambos o dispositivo de entrega 10 e a extremidade distal do tubo interno 14 utilizando, por exemplo, uma junta universal para permitir livre manobrabilidade da trava 12 enquanto que ainda unindo-se às partes. A trava 12 também pode ser fixada ao dispositivo de entrega 10 e à extremidade distal do tubo interno 14 utilizando quaisquer outros processos disponíveis e conhecidos na arte.

A FIG 12 mostra uma seção transversal tomada transversalmente a um eixo longitudinal do tubo interno 14. Em uma concretização do dispositivo de entrega 10, o biomaterial 26 pode se estender até o diâmetro externo do tubo interno 14, para criar uma interface chata entre o biomaterial 26 e a parede peritoneal do abdômen 20.

A FIG 13 mostra uma concretização alternativa em que um substrato 24 segue a curvatura do tubo interno 14, de modo que o biomaterial fica encerrado. O substrato 24 segue um curso em arco do diâmetro externo do tubo interno 14. Esse substrato 24 pode ser adicionalmente compreendido por ou suportado por um material resiliente biocompatível possuindo memória de forma, de modo tal que o dispositivo de entrega 10 irá se achatar quando da extensão dentro do corpo do indivíduo, enquanto que sendo ainda suficientemente flexível para maximizar o contato de superfície com o tecido vascular. Tipos possíveis de materiais resilientes tendo memória de forma e processos de utilização dos mesmos num contexto de implantação

de placa estão revelados por Seid na Patente U.S. No. 5.254.133. Podem ser utilizados outros materiais possuindo memória de forma.

A FIG 14 representa o dispositivo de entrega 10 da FIG 13 estendido ou antes de ser carregado no implemento de inserção 11. Os materiais do substrato 24 e do biomaterial 26 são suficientemente flexíveis para assumir uma posição substancialmente plana quando da extensão, de modo que após a implantação, o biomaterial 26 encosta substancialmente na parede peritoneal do abdômen 20, maximizando o contato entre a superfície do biomaterial 26 e a parede peritoneal do abdômen 20.

Nas figuras, o dispositivo de entrega 10 tem, de um modo geral, o formato de um bastão. Entretanto, deve ser apreciado que o dispositivo de entrega 10 pode ter qualquer formato que possa acomodar a fonte de agente biologicamente ativo, ou células que liberem agentes ativos, sem causar trauma indevido ao paciente durante a implantação. O presente dispositivo de entrega 10 pode ser formado numa ampla variedade de formatos e combinações de materiais adequados. Uma consideração na seleção de uma configuração particular para o dispositivo de entrega, quando da presença de células, pode ser o acesso de oxigênio e de nutrientes para as células ou tecidos isolados, e a passagem de metabólitos residuais e toxinas e o produto secretado a partir do dispositivo de entrega. O presente dispositivo de entrega 10 pode proporcionar, em pelo menos uma dimensão, uma proximidade suficientemente próxima de quaisquer células isoladas no núcleo para os tecidos circundantes do receptor, incluindo a corrente sangüínea do receptor, com a finalidade de manter a viabilidade e função das células isoladas. Em geral, o dispositivo de entrega 10 pode ter uma distancia máxima do fundo à superfície de não mais do que 5 mm em pelo menos uma dimensão, com uma profundidade máxima de 500 micra sendo preferida. Podem ser empregadas outras profundidades sem afastamento do escopo da presente invenção. Podem ser necessários um ou diversos dispositivos de entrega 10 para produzir um desejado efeito ou efeitos no receptor. Estão mostradas diversas concretizações alternativas de dispositivos implantáveis de entrega 10. Entretanto, deve ser apreciada a existência mesmo de mais concretiza-

32

ções alternativas dos dispositivos implantáveis de entrega 10 que são possíveis e dentro do escopo da presente invenção, embora não sejam mostrados nas figuras.

Em uma concretização, o dispositivo de entrega implantável 10 da presente invenção é de tamanho e durabilidade suficientes para a completa recuperação após a implantação. Para contrastar com microcápsulas recuperáveis, que têm um volume máximo prático da ordem de 1 microlitro, o dispositivo de entrega preferido 10 da presente invenção é denominado de "macrocápsula". Tais macrocápsulas podem ter um núcleo de um volume mínimo preferido de cerca de 1 a 10 μL e, dependendo da utilização, são facilmente fabricadas para ter um valor superior a 100 μL . Outros volumes são possíveis sem afastamento da presente invenção.

O dispositivo de entrega 10, mostrado em detalhe adicional nas FIGS. 13, 14, 15 e 16, inclui biomaterial 26 preenchido com uma célula secretora, preferivelmente uma célula que produz agentes biologicamente ativos. Em uma concretização, o dispositivo de entrega 10 inclui adicionalmente uma membrana permeável, semipermeável, ou seletivamente permeável circundando o biomaterial 26. A trava 12 pode ser, de um modo geral, construída a partir de um material de membrana impermeável ou pode ser revestido com um material que torna a trava impermeável. Em uma concretização, um material de barreira protetora impermeável pode revestir uma parte de uma membrana externa do biomaterial 26. Materiais de barreira protetora exemplificativos incluem poli(óxidos de etileno), poli(óxidos de propileno), sílica, hidrogeles, e derivados ou misturas dos mesmos. Deve ser apreciado que a membrana semipermeável 32 pode ter formatos alternativos que acomodarão o biomaterial 26. Alternativamente, o dispositivo de entrega pode compreender uma formação substancialmente sólida de biomaterial sem a necessidade de qualquer substrato e/ou membranas adicionais, caso tal biomaterial seja de suficiente rigidez e resistência para manter uma forma suficiente para manter contato com os tecidos do indivíduo.

A estrutura opcional de suporte 24, juntamente com a(s) camada(s) de biomaterial 26 formam uma estrutura tridimensional que pode pro-

34

mover crescimento de tecido e neovascularização para a entrega de medicamento. Deve ser notado que a estrutura de suporte 24, juntamente com quaisquer camadas opcionais de membrana, pode ser composta de camadas individuais ou múltiplas de materiais biocompatíveis, incluindo, mas não

5 limitados a, hidrogeles, poli(metacrilato de 2-hidroxietila) (pHEMA), metacrilato de hidroxietila (HEMA), poli(acrilonitrila-co-vinil) (PAN-PVC), polímeros, politetrafluoroetileno (PTFE), politetrafluoroetileno expandido (ePTFE), polipropileno, polietileno de alta densidade, poliuretano, poliéster (Dacron), poli(cloreto de vinila), poli(álcool vinílico), copolímeros acrílicos,

10 polissulfona, náilon, poli(difluoreto de vinila), polianidridos, silicone, policarbonato, acetato de celulose, éster celulose misto, colágeno, fibrina, poli(ácido L-lático), metacrilato de hidroxietila, polímeros de proteínas, polímeros de peptídeos, hidroxiapatita, alumina, zircônia, fibra de carbono, alumínio, fosfato de cálcio, titânio, liga de titânio, nintinol, aço inoxidável, e liga

15 CoCr.

Uma membrana externa pode ser um material polimérico e pode incluir um tensoativo, um agente antiinflamatório, fatores angiogênicos, e/ou antioxidantes. O tipo específico de polímero, tensoativo, ou outro aditivo pode depender do material a ser encapsulado e da configuração do aparelho

20 de extrusão. Agentes antiinflamatórios exemplificativos incluem, mas não são limitados a, corticóides tais como cortisona e ACTH, dexametasona, cortisol, interleucina-1 e seus receptores antagonistas, e anticorpos ao TGF-beta, à interleucina-1 (IL-1), e ao interferon-gama. Tensoativos exemplificativos incluem, mas não são limitados a, Triton-X 100 da Sigma Chemicals, e

25 Pluronic P65, P32, e P18. Antioxidantes exemplificativos incluem, mas de modo algum são limitados a, vitamina C (ácido ascórbico) e vitamina E. Fatores angiogênicos exemplificativos incluem, mas de modo algum são limitados a, fator de crescimento de fibroblastos e fator de crescimento de nervos.

As membranas opcionais podem ser modificadas para otimizar

30 adicionalmente a entrega de medicamento, tal como pela adição de poli(óxido de etileno) (PEO), heparina, albumina, fatores de crescimento de tecidos, fatores de crescimento angiogênico, e outras substâncias matrizes

de tecido intersticial, medicações antiinflamatórias, e medicamentos anti-rejeição que promovem e mantêm tecido vascular saudável através da estrutura de poros interconectando-se, enquanto que minimizando a deposição de proteínas matriz, fibrina, ou colágeno dentro da estrutura interna de poros.

Os fatores de crescimento angiogênico que podem ser utilizados nas membranas incluem, mas não são limitados a, Fator de Crescimento Básico de Fibroblasto (bFGF), (também conhecido como Fator de Crescimento de União de Heparina-II e Fator de Crescimento de Fibroblasto-II), Fator de Crescimento Ácido de Fibroblasto (aFGF), (também conhecido como Fator de Crescimento de União de Heparina-I e Fator de Crescimento de Fibroblasto-I), Fator de Crescimento Vascular Endotelial (VEGF), Fator de Crescimento de Células Endoteliais Derivadas de Plaquetas BB (PDEGF-BB), Angiopietina-1, Fator de Crescimento Beta de Transformação (TGF-Beta), Fator de Crescimento Alfa de Transformação (TGF-Alfa), Fator de Crescimento de Hepatócito, Fator de Necrose Alfa de Tumor (TNFAlfa), Angiogenina, Interleucina-8 (IL-8), Fator Indutível de Hipoxia-1 (HIF-1), Inibidor Quinaprilat de Enzima de Conversão de Angiotensina (ACE), Angiotropina, Trombospondina, Peptídeo KGHK, Baixa Tensão de Oxigênio, Ácido Lático, Insulina, e Hormônio do Crescimento. Proteínas extracelulares de matriz (ECM) situadas dentro da membrana externa da estrutura de biomaterial proporcionam suporte celular, polaridade celular, sinais de orientação de células, e pontos de adesão celular para realçar o crescimento para dentro de tecido vascular e angiogênese.

No caso do suprimento de agentes ativos, por exemplo, células secretando tais fatores, estar esgotado, um dispositivo de entrega pode ser removido e substituído. A recuperação de um dispositivo de entrega implantado pode ser realizada puxando-o para fora do sítio de tratamento por sua trava. Um modo de efetuar a remoção é o de utilizar um par de fórceps após exposição da trava pela remoção de uma tampa. Podem ser utilizados outros dispositivos e/ou processos de recuperação. A tampa pode ficar situada diretamente sob os tecidos epiteliais do paciente. O dispositivo

de entrega 10 pode ser substituído com um novo inserto no caso de ser re-
querida terapia adicional. Células encapsuladas dentro de um dispositivo de
entrega 10 também podem ser recuperadas no caso das células cessarem
de produzir o agente biologicamente ativo, morrerem, ou não serem mais
necessárias para corrigir e/ou evitar uma disfunção particular.

36

Uma parte permeável (por exemplo, membrana) de um dispositi-
vo de entrega 10 é implantado no ou próximo do sítio de tratamento 5, en-
quanto que uma parte impermeável pode confinar um agente ou agentes
ativos dentro dos limites do inserto. Uma parte permeável pode incluir um
material polimérico tendo poros de um tamanho particular (isto é, tendo um
corte particular de peso molecular) que exclui algumas moléculas de passar
através, enquanto que permitindo a passagem de outras. Dessa maneira, e
permitida a difusão dos desejados elementos a partir do dispositivo de en-
trega 10 ao sítio de tratamento, enquanto que a passagem de elementos
deletérios tais como vírus e diversas proteases é efetivamente barrada. Por
exemplo, dispositivos de entrega com poros tendo uma exclusão de peso
molecular de desde cerca de 50 kD a cerca de 300 kD pode ser útil, com
aqueles tendo poros com um corte de peso molecular de desde cerca de 25
kD a cerca de 200 kD sendo particularmente preferidos. São possíveis ou-
tras configurações e/ou dimensões de poros sem afastamento do escopo da
invenção.

O dispositivo de entrega 10 pode ser composto por qualquer
material biocompatível tendo um desejado tamanho de poros e sendo
composto por materiais que não limitam a atividade da substância embebida
no mesmo. Matrizes hidrofílicas tais como, somente para fins de exemplifi-
cação, hidrogeles (por exemplo, metacrilato de hidroxietila, polianidridos,
poli(álcool vinílico), e poli(vinil pirrolidona) e matrizes hidrofóbicas tais como
ACETATO DE ETILENO VINILA podem ser particularmente úteis. Em uma
concretização, o dispositivo de entrega implantável da presente invenção
tem um tamanho e uma durabilidade suficientes para a completa
recuperação após a implantação.

O dispositivo de entrega 10 pode proporcionar qualquer agente

37

biologicamente ativo para satisfazer a deficiência ou remediar a disfunção do indivíduo. Alternativamente, o dispositivo pode proporcionar um análogo ativo, fragmento ativo, ou derivado ativo de um agente ou agentes ativos, e/ou pode incluir um precursor que, após processamento, proporciona a mesma

5 atividade que o fator no local in vivo apropriado. Outros agentes podem incluir insulina, Fator VIII, fatores tróficos tais como eritropoetina e hormônio do crescimento, modificadores de resposta biológica, tais como linfocinas e citocinas, enzimas, e anticorpos a partir de células secretoras de anticorpos. Adicionalmente, a cápsula pode conter tipos celulares múltiplos e células,

10 tecido, e/ou outra substância ou substâncias apropriadas.

Uma forma exemplificativa do dispositivo de entrega 10 é um dispositivo de entrega 10 liso, sem costura fabricado por coextrusão de uma solução polimérica de fundição e uma solução de biomaterial. Nessa abordagem, é utilizado um bocal de extrusão com furos múltiplos sendo a solu-

15 ção polimérica extrudada pelo furo externo e o agente ativo sendo coextrudado por um furo interno. Adicionalmente a conter um agente ativo (ou células de tecido do tipo acima descrito), o agente ativo pode incluir nutrientes, tais como soro fetal bovino, eqüino ou porcino.

Quaisquer células que secretem o agente biologicamente ativo

20 que é terapêutico para uma doença do indivíduo podem ser incorporadas no sistema da invenção. Adicionalmente ou alternativamente, células que secretam um agente biologicamente ativo que seja profilático para a doença de um indivíduo podem ser incorporadas no sistema da invenção. Diversos "fatores de crescimento" tendo a aptidão de estimular o crescimento e a diferenciação celular, e/ou secreção de fatores podem ser coimplantados com

25 as células que secretam agente ativo para assegurar entrega bem sucedida do desejado agente ou fator no sítio de tratamento. Esses fatores de crescimento podem ser específicos para um tipo celular ou ter um efeito generalizado em diversos tecidos diferentes. No caso de células produtoras de neurotransmissores tais como neurônios, os fatores de crescimento podem agir

30 para manter a produção do neurotransmissor, assim como promover a manutenção da célula e seu crescimento. Alternativamente, os fatores de cres-

cimento podem manter as células nervosas num estado diferenciado. Fatores de crescimento celular úteis incluem fator de crescimento de nervo (NGF), uma lista de fatores de crescimento de fibroblastos (FGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), e fator de crescimento epidérmico (EGF), e fator de crescimento ciliar, entre muitos. Adicionalmente, efetores de diversos receptores de membrana tais como glutamato e nicotina também podem ser úteis.

Adicionalmente, quaisquer células que tenham sido geneticamente engenheiradas para expressar um desejado agente ativo, fator de crescimento, e/ou seus agonistas, precursores, derivados, análogos, ou fragmentos dos mesmos, ou outros agentes ativos tendo atividades efetoras similares, também podem ser úteis na pratica desta invenção. Assim, numa tal abordagem, o gene que codifica o agente ativo, ou seu análogo ou precursor pode ser tanto isolado a partir de uma linhagem celular como construído por manipulação de DNA. O gene pode ser então incorporado em um plasmídeo que, por sua vez, pode ser transfectado para dentro de uma célula, tal como um fibroblasto, para expressão. (Ver, por exemplo, Sambrook et al., Molecular Cloning (1989), incorporado neste documento para fins de referencia para discussão adicional de dispositivo de entrega para clonagem e procedimentos de manipulação de genes.) As células que expressam o agente ou fator biologicamente ativo podem ser desenvolvidas in vitro até ser alcançada uma densidade adequada.

A FIG. 15 é uma vista em seção transversal de uma concretização alternativa do dispositivo de entrega 10 em que o biomaterial 26 fica próximo à substância 28 dentro de um reservatório 29. Na FIG. 15, um dispositivo de entrega 10 com reservatório polimérico contendo células secretando o agente ativo está ligado à trava 12. A substância 28 pode ser, por exemplo, um material rico em nutrientes para permitir que células dentro do dispositivo de entrega 10 sobrevivam até ocorrer a vascularização do dispositivo de entrega 10. O material rico em nutrientes pode ser, por exemplo, soro fetal bovino, eqüino, ou porcino, ou qualquer outro material adequado para a finalidade. Aberturas 30 encontram-se adjacentes ao substrato 28

para permitir que o mesmo entre em contato com o biomaterial 26. Alternativamente, a substância 28 pode ser um material não rico em nutrientes servindo a qualquer finalidade adequada.

39

5 A FIG. 16 mostra uma vista em seção transversal tomada transversalmente a um eixo longitudinal do tubo interno 14 da concretização da FIG. 15. Na concretização da FIG. 16, a trava 12 pode ser um tubo que pode ser utilizado para reabastecer um reservatório 29. O reservatório 29 também pode ser reabastecido por outros meios, tal como por injeção. A trava 12, após implantação, pode ser tampada para manter uma separação entre o
10 peritônio e as áreas do lado de fora do corpo.

Em uma concretização preferida, o dispositivo de entrega 10 utilizado é uma cápsula de PAN/PVC termoplástico com um líquido e um núcleo celular, tendo uma espessura de parede maior do que 25 micra, con-
quanto uma espessura de 25 micra ou menos também possa ser utilizada. O
15 núcleo também pode conter uma matriz de hidrogel ou similar. A matriz de hidrogel pode ser qualquer rede tridimensional de polímeros hidrofílicos, comercialmente disponíveis, que podem apresentar ligações quer covalentemente ou quer ionicamente cruzadas. Pode ser utilizado qualquer processo de preparação de cápsulas termoplásticas, incluindo preparação de fibra oca
20 seguido por enchimento com as células e tampando e vedando utilizando vedação por valor. Alternativamente, as cápsulas podem ser formadas por coextrusão através de uma fiação de furos múltiplos.

Quando o agente biologicamente ativo dentro do núcleo do dispositivo de entrega biocompatível 10 compreende células, o núcleo é cons-
25 truído preferivelmente para proporcionar um ambiente local adequado para a viabilidade e função continuada das células lá isoladas. O presente dispositivo de entrega 10 pode ser utilizado para encapsular uma ampla variedade de células ou tecidos, abarcando a faixa desde células totalmente diferenciadas, dependentes de ancoragem ou tecidos primários, através de tecidos
30 fetais incompletamente diferenciados ou neonatais, até células transformadas independentes de ancoragem ou linhagens celulares. A não ser que seja de outro modo especificado, o termo "células" significa células em qualquer

forma, incluindo, mas não limitado a, células retidas em tecido, agregados celulares, e células isoladas individualmente.

Os implantes do dispositivo de entrega 10 e seus conteúdos podem reter funcionalidade por mais do que três meses in vivo e em muitos casos por mais de um ano. Adicionalmente, o dispositivo de entrega 10 da presente invenção pode ser preparado com um tamanho suficiente para entregar toda uma dose terapêutica e/ou profilática de uma substância através de um único ou até uns poucos (menos do que 10) dispositivos de entrega implantados e facilmente recuperáveis.

10 O núcleo do dispositivo de entrega 10 pode ser construído com a finalidade de proporcionar um ambiente local adequado para as células particulares isoladas no mesmo. Em algumas concretizações, o núcleo compreende um meio líquido suficiente para manter as células. Os núcleos líquidos são particularmente adequados para manter células transformadas.

15 Em outras concretizações, o núcleo compreende uma matriz de gel que imobiliza e distribui as células, desse modo reduzindo a formação de aglomerações celulares densas. A matriz de gel pode ser composta de, somente para fins de exemplificação, hidrogel ou componentes extracelulares adequados. Adicionalmente, o núcleo pode ser composto por uma matriz

20 formada por um hidrogel, que pode estabilizar a posição das células em aglomerados celulares. O termo "hidrogel" neste documento refere-se a uma rede tridimensional de polímeros hidrofílicos de ligações cruzadas. A rede pode estar na forma de um gel composto substancialmente por água, preferivelmente, mas não limitado a, geles tendo mais de 90 % de água. Hidroge-

25 les com ligações cruzadas também podem ser considerados sólidos pelo fato de não fluírem ou se deformarem sem a aplicação de apreciável tensão de cisalhamento.

As composições que formam hidrogeles podem cair dentro de três classes para as finalidades deste pedido. A primeira classe carrega uma

30 carga negativa líquida e é tipificada por alginato. A segunda classe carrega uma carga positiva líquida e é tipificada por componentes extracelulares de matriz tais como colágeno e laminina. Exemplos de componentes extracelu-

40

lares de matriz incluem Matrigel e Vitrogen. A terceira classe é liquidamente neutra quanto a carga. Um exemplo de um hidrogel liquidamente neutro é poli(óxido de etileno) com elevada proporção de ligações cruzadas, ou poli(álcool vinílico).

41

5 Núcleos feitos de matriz de hidrogel podem ser particularmente adequados para a manutenção de células ou tecidos que tendam a formar aglomerados ou agregados, tais como as células das ilhotas de Langerhans, ou células de cromafim adrenal. A matriz pode ser de suficiente viscosidade para manter a dispersão das células dentro da matriz. Opcionalmente, o núcleo do presente dispositivo de entrega pode conter substâncias que suportam ou promovem a função das células isoladas. Essas substâncias podem incluir fontes de nutrientes naturais e/ou sintéticos, componentes extracelulares de matriz (ECM), fatores de crescimento ou substâncias reguladoras do crescimento, e/ou a população de células alimentadoras ou acessórias ou portadoras de O₂ tais como hemoglobinas e fluorocarbonos.

Adicionalmente, a população de células alimentadoras ou acessórias pode estar coisolada dentro do dispositivo de entrega. Por exemplo, hepatócitos podem ser coisolados com células endoteliais acessórias.

Outras concretizações e adições ao dispositivo de entrega e processos são possíveis, Algumas estão descritas abaixo.

Um dispositivo de entrega 10 pode incluir um marcador para permitir a localização não invasiva de um dispositivo de entrega 10 após implantação. Materiais de contraste podem ser incorporados em um dispositivo de entrega 10 para criar um marcador. O material pode ser, por exemplo, gadolínio, um material rádio-opaco, ou microbolhas. Os materiais de contraste podem ser diferentes em diferentes dispositivo de entrega 10 para identificar os dispositivo de entrega 10 para rastrear números de fabricação, ou o tipo de dispositivo de entrega 10. Os dispositivos de entrega 10 podem ser então diferenciados pela medicação ou células que contêm, tempo de fabricação, tipo de uso, ou outras razões para as quais a diferenciação é desejável.

Onde o dispositivo de entrega 10 é compreendido por células ou

uma célula ou matriz de tecido, as células constituintes podem ser alogênicas ou xenogênicas. Em outras concretizações, as células são células progenitoras, por exemplo, células tronco e outras células pluripotentes.

O implemento de inserção 11 pode consistir somente de um tubo interno 14 sem um tubo externo 16 caso seja utilizada a cânula 22 ou um trocarte como um tubo externo.

Em geral, os processos para implantar ou de outro modo posicionar dispositivo de entrega de agente ativo 10 para entrega de um agente ativo são bem conhecidos na arte. Em geral, a colocação do dispositivo de entrega de agente ativo 10 pode ser realizada utilizando processos e ferramentas que são bem conhecidos na arte, e executada sob condições assépticas com pelo menos alguma anestesia local ou geral administrada ao indivíduo. A remoção e/ou substituição de dispositivos de entrega de agentes ativos 10 também pode ser executada utilizando ferramentas e processos que são prontamente disponíveis.

Em uma concretização da presente invenção, o dispositivo de entrega 10 pode ser inserido em um abdômen 20 ou em outro sítio adequado sem a utilização do implemento de inserção 11. Somente para fins de exemplificação, pode ser criada uma abertura no sítio de inserção 2 por qualquer processo e/ou dispositivo adequados. O dispositivo de entrega 10 pode ser então simplesmente inserido à mão, ou com o auxílio de qualquer dispositivo adequado. A FIG. 1 ilustra um dispositivo de entrega 10 dentro de um abdômen 20 sem um implemento de inserção 11 ou outro dispositivo.

Conforme mostrado na FIG. 2, o dispositivo de entrega 10 pode ser inserido através de uma cânula 22 sem a utilização do implemento de inserção 11 mostrado na FIG. 3. Em uma forma do processo inventivo, antes da inserção do dispositivo de entrega 10, o furo central da cânula 22 é enchido com uma solução fisiologicamente compatível, tal como solução salina estéril. O dispositivo de entrega 10 é então inserido dentro da cânula 22, e a solução atua como um lubrificante para assegurar a passagem do veículo à extremidade distal da cânula 22. Nessa concretização, não é utilizado o implemento de inserção 11 mostrado na FIG. 3. Em seguida à inserção do dis-

42

positivo de entrega 10 dentro da cânula 22, pode ser inserido um guia para auxiliar no posicionamento do dispositivo de entrega 10 na extremidade distal da cânula 22. A guia pode ser tanto o mesmo obturador que o inicialmente posicionado dentro da cânula 22, como um obturador diferente, como um arame guia, ou similar. A guia pode ser colocada acima do dispositivo de entrega 10 dentro da cânula 22, e o dispositivo de entrega 10 pode ser suavemente empurrado para a posição na extremidade distal da cânula 22. Finalmente, a cânula 22 é removida do sítio de tratamento 5. No caso de ser utilizada uma guia ou outro dispositivo na etapa precedente para posicionar o dispositivo de entrega 10, de um modo geral, aquele dispositivo é removido adicionalmente à cânula 22. Como com o obturador, a cânula 22 pode ser removida quer pela montagem da cânula 22 ou quer manualmente. O resultado final pode ser o posicionamento do dispositivo de entrega 10 no sítio de tratamento 5.

O sistema da invenção, útil para praticar o processo inventivo conforme acima descrito, pode incluir uma cânula 22, pelo menos um obturador, e um dispositivo de entrega biológico 10. Cada um desses é substancialmente conforme acima descrito. A inclusão de uma trava 12 ao dispositivo de entrega biocompatível 10 não deve afetar o funcionamento da entrega ou sua biocompatibilidade. O comprimento total do dispositivo de entrega 10 exemplificativo, incluindo a trava 12, pode ser de 2 a 10 cm. Entretanto, podem ser utilizados outros comprimentos sem afastamento da presente invenção.

O dispositivo de entrega 10 também pode ser ligado a tecido vascular outro que peritônio. Por exemplo, o dispositivo de entrega 10 pode ser implantado no omento. Em um dispositivo ligado dessa maneira, o dispositivo de entrega 10 pode ser suspenso de uma trava 12 após o dispositivo de entrega 10 entrar na cavidade abdominal. O dispositivo de entrega 10 pode ser então ligado ao omento, e a trava 12 pode alternativamente ser destacada ou permanecer ligada para proporcionar uma porta para o exterior do corpo.

A trava 12 também pode incluir um plugue de colágeno ou meio

similar para evitar a herniação do tecido contíguo ao trato da punctura criado durante a implantação. Um sistema preventivo para fechar uma punctura percutanea com um plugue de colágeno é revelado por Kensey et al. na Patente U.S No. 5.531.759.

44

5 Conforme aqui utilizado, uma trava 12 pode servir como uma ligação flexível entre um tecido de ligação e o dispositivo de entrega 10. Travas flexíveis 12 para ligar o dispositivo de entrega 10 a um substrato podem satisfazer dois importantes requisitos: (1) a necessidade de proporcionar imobilização do dispositivo de entrega 10 e tensionar o dispositivo de entrega 10 contra tecidos vascularizados com a finalidade das moléculas efetoras do agente ativo do biomaterial 26 exercem um efeito, e (2) a biocompatibilidade de materiais utilizados para a imobilização

Exemplos de polímeros solúveis em água, biocompatíveis que podem servir como travas 12 incluem polímeros tais como polímeros sintéticos como poli(óxido de etileno) (PEO), poli(álcool vinílico), poli(metacrilato de hidroxietila), poli(acrilamida), e polímeros naturais tais como ácido hialurônico, sulfato de condroitina, carboximetilcelulose, e amido.

O comprimento de uma trava 12 pode ser limitado pela resistência mecânica da trava 12 utilizada e da desejada estabilidade de um biomaterial travado 26. Espera-se que travas 12 mais fortes podem ser feitas mais compridas do que travas fracas, por exemplo. Também pode ser desejável que o comprimento e resistência da trava 12 sejam compatíveis para dar uma desejada meia vida à trava 12, antes de sua ruptura, e desse modo ajustar a meia vida de ação do biomaterial. O comprimento mínimo da trava 12 também depende da natureza da trava 12. Uma trava mais flexível 12 pode funcionar bem mesmo que o comprimento da trava 12 seja relativamente curto, enquanto que uma trava mais rígida 12 pode precisar ser mais longa para permitir uma conexão efetiva entre o biomaterial 26 e os tecidos.

Para fins de exemplificação mas não de limitação, as travas 12 podem ter qualquer comprimento entre 5 e 500 mm. Dentro dessa faixa preferida, é contemplado que faixas de comprimento com diferentes limites inferiores, tais como 1, 2, 10, 15, 25, 30, 50, e 100 mm, podem ter característi-

cas úteis. Outros comprimentos de travas 12 são possíveis sem afastamento da presente invenção.

Em uma concretização, o dispositivo de entrega 10 compreende um substrato de suporte 24 tendo o biomaterial 26 em uma face. Os substratos de suporte 24 podem ter qualquer forma útil incluindo, mas não limitadas a, fibras, fibras tecidas, polímeros conformados, partículas, folhas, esponjas ou membranas.

45

Pode haver dois tipos básicos de substratos de suporte 24 sobre os quais os agentes ativos são preferivelmente travados. Uma classe inclui materiais biocompatíveis que não são biodegradáveis tais como, somente para fins de exemplificação, poliestirenos, poli(acetatos de etileno vinila), polipropilenos, polimetacrilatos, poliacrilatos, polietilenos, poli(óxidos de etileno), vidro, polissilicatos, policarbonatos, politetrafluoroetileno, fluorocarbonatos, náilon, borracha de silicone, e ligas de aço inoxidável. A outra classe de material inclui, mas não é limitada a, materiais biocompatíveis, biodegradáveis tais como polianidridos, poli(ácido glicólico), poli(hidróxi ácidos) tais como poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico, e copolímeros poli(ácido láctico-ácido glicólico), poliortoésteres, poli(hidroxibutirato), polifosfazenos, poli(fumarato de propila), e poliuretanos biodegradáveis, proteínas tais como colágeno e poli(amino ácidos), e polissacarídeos tais como glicosaminoglicans, alginato, e carageenan, pó de ossos ou hidroxiapatita, e combinações dos mesmos.

A biodegradabilidade de um substrato 24 pode ser utilizada para regular a duração de tempo em que um agente ativo estimula o crescimento e permite a substituição de substrato implantado 24 com tecido novo. Para essa finalidade, o substrato 24, com agentes ativos travados, pode ser considerado um andaime sobre o qual novo tecido pode se formar. Como tal, um andaime degradável pode ser destruído com o prosseguimento da substituição de tecido. Uma vez liberado do substrato 26, um agente ativo pode ser internalizado ou pode se difundir para longe das células alvo. Uma tal degradação planejada pode ser especialmente útil no contexto de composições implantadas, utilizadas para estimular substituição de tecido, pela limi-

tação da quantidade de crescimento de tecido e eliminando a necessidade de remover o andaime de tecido. Para implantação no corpo, os tempos preferidos de degradação são tipicamente inferiores a um ano, mais tipicamente na faixa de semanas a meses. Outros tempos de degradação são possíveis sem afastamento da presente invenção.

Em algumas concretizações, a fixação de células ao substrato 24 pode ser realçada por revestimento do substrato 24 com compostos tais como componentes extracelulares de membrana, componentes de base de membranas, agar, agarose, gelatina, goma arábica, colágeno tipos I, II, III, IV, e V, fibronectina, laminina, glicosaminoglicans, misturas dos mesmos, e outros materiais conhecidos por aqueles peritos na arte de cultura celular.

A trava 12 e/ou o substrato 24 podem ser feitos a partir de um material biodegradável tais como, somente para fins de exemplificação, dos materiais revelados por Tomala et al., na Patente U.S No. 6.406.498. Em uma concretização, o sistema de entrega de agente ativo de medicamento de liberação sustentada passiva compreende uma matriz compreendendo um polímero e um agente ativo. Preferivelmente, o agente ativo está presente numa concentração de pelo menos cerca de 5 por cento em peso baseado no peso da matriz. Outras concentrações são possíveis sem afastamento da presente invenção. Em outra concretização, a matriz compreende adicionalmente um promotor de permeação.

Em outra concretização, o sistema de liberação de agente ativo compreende um emplastro adequado para aderir a tecido, o emplastro tendo um reservatório contendo matriz. Em outra concretização, o emplastro compreende (a) uma camada de suporte impermeável; (b) um elemento de camada de agente ativo tendo um espaço oco; e (c) uma superfície de topo tendo uma membrana microporosa ou semipermeável. Além disso, isto pode compreender uma camada adesiva na superfície de topo para aderir aos tecidos. O reservatório pode ser formado por um espaço oco entre a camada de cobertura e a membrana. De um modo geral, a membrana compreende um polímero inerte. O reservatório pode compreender uma espuma de poros abertos, uma espuma de poros fechados, uma camada de tecido, uma ca-

mada de tela. Opcionalmente, a matriz é auto-adesiva. A membrana microporosa ou semipermeável pode consistir de um polímero inerte, por exemplo, polipropileno, poli(acetato de vinila) ou silicone.

47

5 Em outra concretização, o sistema de entrega de agente ativo de medicamento compreende: (a) uma camada impermeável de suporte; e (b) uma camada de matriz contendo agente ativo, em que a substância ativa na camada contendo agente ativo compreende uma forma de pró-medicação ou forma ativa de pelo menos um agente ativo; opcionalmente um promotor de permeação, e um polímero matriz.

10 Também é proporcionado um processo para a administração de liberação sustentada passiva de uma forma ativa ou pró-medicação de agente ativo a um indivíduo necessitando de tratamento, o processo compreendendo contatar o tecido do paciente com um dispositivo de liberação sustentada conforme descrito neste documento.

15 Entrega de Agentes Ativos

A presente invenção proporciona composições e processos que efetuam a transferência de compostos, incluindo medicamentos e outros agentes biologicamente ativos, para dentro e através de tecidos, por exemplo, uma ou mais camadas de um epitélio animal ou tecido endotelial. Os processos envolvem contatar o tecido com o dispositivo de entrega 10 de agente ativo que inclui o composto de interesse. Os processos e composições são úteis para a entrega de medicamentos e outras moléculas biologicamente ativas, e também para a entrega de moléculas de formação de imagem e de diagnóstico. Os processos e composições da invenção podem ser particularmente úteis para a entrega de compostos que requeiram transporte transepitelial ou transendotelial para exibir seus efeitos biológicos, e que por si só são incapazes ou somente pouco aptos, a exibir atividade biológica.

25 Os dispositivos de entrega 10 e os processos da invenção proporcionam significativas vantagens sobre processos anteriormente disponíveis para obter a entrega a tecidos de compostos de interesse. As composições e os processos da presente invenção podem ter particular utilidade na área de terapêutica humana e veterinária. De um modo geral, as dosagens

48

administradas podem ser efetivas para entregar concentrações picomolares a micromolares da composição terapêutica ao sítio efetor. As dosagens e concentrações apropriadas podem depender de fatores tais como a composição farmacêutica do medicamento, o sítio da entrega pretendida, e a rota de administração, todos os quais podem ser derivados empiricamente de acordo com processos bem conhecidos na arte. Orientação adicional pode ser obtida a partir de estudos utilizando modelos animais experimentais para avaliação da dosagem, conforme é conhecido na arte.

A administração dos compostos da invenção com um excipiente farmacêutico adequado, conforme necessário, pode ser realizada por via de qualquer uma dos modos de administração aceitos. Sítios adequados de administração incluem assim, mas não são limitados a, peritoneal e omento. As formulações podem tomar a forma de sólido, semi-sólido, pó liofilizado, ou formas líquidas de dosagem, tais como, por exemplo, comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, soluções, suspensões, emulsões, supositórios, enemas de retenção, cremes, ungüentos, loções, aerossóis ou similares, preferivelmente em formas de dosagem unitária para administração única de dosagens precisas.

Podem ser proporcionados agentes ativos em qualquer uma de uma variedade de formulações dentro do biomaterial compatível com entrega transmucosal/transepitelial, com a condição de que tal formulação seja estável (isto é, não seja sujeita a degradação numa proporção inaceitável na temperatura do corpo). A concentração de agentes ativos na formulação pode variar desde cerca de 0,1 % por peso a cerca de 90 ou mesmo 100 % por peso. Os agentes ativos podem ser proporcionados em qualquer forma adequada para serem carregados pelo dispositivo de entrega de medicamento controlado e liberados para distribuição, por exemplo, sólido, semi-sólido, gel, líquido, suspensão, emulsão, formulação de dosagem osmótica, formulação de dosagem por difuso, formulação para ser corroída, etc.

As composições podem incluir qualquer portador ou excipiente convencional e podem incluir adicionalmente outros agentes medicinais, portadores, adjuvantes, e similares. Preferivelmente, a composição deve ser

constituída de cerca de 5 % a 95 % por peso de um composto ou compostos da invenção, com o restante consistindo de excipientes farmacêuticos adequados. Outras composições são possíveis sem afastamento da presente invenção. Excipientes apropriados podem ser feitos sob medida para a composição e rota particulares de administração, por processos bem conhecidos na arte.

Em algumas concretizações, a composição pode conter, entre outras coisas, qualquer um dos seguintes: um diluente tal como lactose, sacarose, fosfato dicálcico, e similares; um desintegrante tal como amido ou derivados do mesmo; um lubrificante tal como estearato de magnésio e similares; e um aglutinante tal como amido, goma acácia, polivinilpirrolidona, gelatina, celulose e derivados da mesma.

Caso desejado, a composição a ser administrada também pode conter quantidades menores de substâncias auxiliares não tóxicas tais como agentes de umectação ou emulsificação, agentes de tamponamento de pH tais como, por exemplo, acetato de sódio, monolaurato de sorbitan ou oleato de trietanolamina.

Os processos de preparação de tais formas de dosagem são conhecidos ou tornar-se-ão aparentes por aqueles entendidos na arte; por exemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, supra, e publicações similares. As composições a serem administradas podem, em qualquer caso, conter uma quantidade do pró-medicamento e/ou composto(s) ativo(s) numa quantidade farmacologicamente efetiva para alívio da condição que está sendo tratada quando administradas de acordo com os ensinamentos desta invenção.

De um modo geral, os compostos da invenção são administrados numa quantidade terapeuticamente efetiva, isto é, numa dosagem suficiente para efetuar o tratamento, o que pode variar dependendo do indivíduo e da condição que está sendo tratada. Para fins de exemplificação, uma dose diária terapeuticamente efetiva pode ser de desde 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal por dia, do medicamento. Muitas condições podem responder à administração de uma dosagem total de entre cerca de 1 e cerca de 30

mg/kg de peso corporal por dia, ou entre cerca de 70 mg e 2100 mg por dia para uma pessoa de 70 kg. Outras dosagens podem ser administradas sem afastamento da presente invenção.

Os dispositivos de entrega 10 da invenção tornam possível a entrega de agentes biologicamente ativos e de diagnóstico em tecido vascularizado dentro do corpo de um indivíduo. Essa aptidão de entregar agentes ativos num processo sustentado, em longo prazo pode realçar grandemente a eficácia de compostos tais como antibacterianos, antifúngicos, antivirais, antiproliferativos, imunossuppressores, vitaminas, analgésicos, hormônios, e similares.

Em geral, a administração de compostos ativos de acordo com a invenção pode ser de liberação sustentada por diversas horas (por exemplo, 2 horas, 12 horas, ou 24 horas a 48 horas ou mais), até diversos dias (por exemplo, 2 a 5 dias ou mais), até diversos meses ou anos. Tipicamente, a entrega pode ser continuada por um período variando desde cerca de 1 mês a cerca de 12 meses ou mais. Os compostos ativos podem ser administrados a um indivíduo por um período de, por exemplo, desde cerca de 2 horas a cerca de 72 horas, desde cerca de 4 horas a cerca de 36 horas, desde cerca de 12 horas a cerca de 24 horas, desde cerca de 2 dias a cerca de 30 dias, desde cerca de 5 dias a cerca de 20 dias, desde cerca de 7 dias ou mais, desde cerca de 10 ou mais, desde cerca de 100 dias ou mais, desde 1 semana a cerca de 4 semanas, desde cerca de 1 mês a cerca de 24 meses, desde cerca de 2 meses a cerca de 12 meses, desde cerca de 3 meses a cerca de 9 meses, desde cerca de 1 mês ou mais, desde cerca de 2 meses ou mais, ou desde cerca de 6 meses ou mais; ou outras faixas de tempo, incluindo faixas incrementais, dentro dessas faixas, conforme necessário.

Citotóxicos e medicamentos imunossuppressivos podem constituir uma classe adicional de medicamentos para os quais os dispositivos de entrega 10 da invenção podem ser úteis. Esses agentes são comumente utilizados para tratar doenças hiperproliferativas tal como psoríase, assim como para doenças imunes tais como dermatoses bolhosas e vasculite leucocitoclastica. Exemplos de tais compostos incluem, mas não são limitados a, an-

51

timetabólitos tais como metotrexato, azatioprine, fluorouracil, hidroxiuréia, 6-tioquanina, micofenolato, clorambucil, vincristine, vinblasrine e dactinomicina. Outros exemplos incluem agentes alquilantes tais como ciclofosfamida, cloridrato de mecloroetamina, carmustine, taxol, tacrolimus e vinblastine que

5 são exemplos adicionais de agentes biológicos úteis, como o são dapsona e sulfasalazine. Asomicinas, tais como Ciclosorina, FK506 (tacrolimus), e rapamicina (por exemplo, Patente U.S No. 5.912.253) e análogos de tais compostos são de particular interesse (por exemplo, Mollinson et al., Current Pharm. Design 4(5): 367 a 380 (1998); Patentes U.S Nos. 5.612.350;

10 5.599.927; 5.604.294; 5.990.131; 5.561.140; 5.859.031; 5.925.649; 5.994.299; 6.0045.973 e 5.508.397). As ciclosporinas incluem ciclosporina A, B, C, D, G e M. Ver, por exemplo, Patentes U.S Nos. 6.007.840; e 6.004.973. Outro aspecto da invenção compreende a entrega de composições anticancerígenas taxano e taxóide, que são particularmente úteis para

15 a inibição do crescimento de células cancerígenas.

O dispositivos de entrega 10 podem ser úteis para tratar condições tais como lupus eritematoso (tanto discóide como sistêmico), dermatomiosite cutânea, porphyria cutanea tarda e erupção polimorfa leve. Agentes úteis para o tratamento de tais condições incluem, por exemplo, quinina,

20 cloroquina, hidroxicloroquina, e quinacrina.

Os dispositivos de entrega 10 da invenção também podem ser úteis para a entrega transdermal de agentes antiinfeciosos. Por exemplo, agentes antibacterianos, antifúngicos e antivirais podem ser utilizados com os dispositivos de entrega 10. Agentes antibacterianos podem ser úteis para

25 o tratamento de condições tais como acne, infecções cutâneas, e similares. Os agentes antifúngicos podem ser utilizados para tratar tinea corporis, tinia pedis, onicomicose, candidíase, tinea versicolor, e similares. Exemplos de agentes antifúngicos incluem, mas não são limitados a, antifúngicos azóis tais como itraconazol, micoconazol e fluconazol. Exemplos de agentes antivirais incluem, mas não são limitados a, aciclovir, famciclovir, e valaciclovir.

30 Tais agentes podem ser úteis para o tratamento de doenças virais, por exemplo, herpes.

Outro exemplo de agente biologicamente ativo para o qual o dispositivo de entrega 10 da invenção pode ser desejável são as antihistaminas. Esses agentes são úteis para o tratamento de condições tais como prurido devido à urticária, dermatite atópica, dermatite de contato, psoríase, e muitas outras. Exemplos de tais reagentes incluem, por exemplo, terfenadina, astemizole, lorotadine, cetirizine, acrivastine, temelastine, cimetidine, ranitidine, famotidine, nizatidine, e similares. Antidepressivos tricíclicos também podem ser entregues utilizando os dispositivos de entrega 10 da invenção.

52

Agentes de alívio da dor e anestésicos locais constituem outra classe de compostos para os quais os dispositivos de entrega 10 da invenção podem realçar o tratamento. Lidocaina, bupibacaina, novocaina, procaína, tetracaína, benzocaina, cocaína, e os opióides, estão entre os compostos que podem ser utilizados com os dispositivos de entrega 10 da invenção.

Em uma concretização, a formulação de agente ativo compreende um medicamento cardíaco incluindo, mas não limitado a: fatores angiogênicos, fatores de crescimento, bloqueadores de canais de cálcio, agentes hipertensivos, agentes inotrópicos, agentes anti-herogênicos, anticoagulantes, bloqueadores beta, agentes antiarrítmicos, agentes antiinflamatórios, agentes simpatomiméticos, inibidores de fosfodiesterase, diuréticos, vasodilatadores, agentes trombolíticos, glicosídeos cardíacos, antinióticos, agentes antivirais, agentes antifúngicos, agentes que inibem protozoários, agentes antineoplásicos, e esteróides.

O termo "agente anti-arritmia" ou "agente antiarrítmico" refere-se a qualquer medicamento utilizado para tratar um distúrbio de taxa, ritmo ou condução de impulsos elétricos dentro do coração. O termo "agente angiogênico" (ou "fator angiogênico") significa qualquer composto que promova o crescimento de novos vasos sanguíneos. Fatores angiogênicos incluem, mas não são limitados a, fator de crescimento de fibroblastos, por exemplo, fator de crescimento de básico de fibroblasto (bFGF), e fator de crescimento ácido de fibroblastos, por exemplo, FGF-1, FGF-2, FGF-3, FGF-4, FGF recombinante humano (Patente U.S. No. 5.604.293); um fator de crescimento

53

de células endoteliais vasculares (VEGF), incluindo mas não limitado a, VEGF-1, VEGF-2, VEGF-D (Patente U.S No. 6.235.713); fator de transformação de crescimento-alfa; fator de transformação de crescimento-beta; fator de crescimento derivado de plaquetas; um fator de crescimento mitogênico endotelial; fator de ativação de plaquetas; fator de necrose de tumor-alfa; angiogenina; uma prostaglandina, incluindo, mas não limitado a P-GHE1, PGE2; fator de crescimento de placenta; GCSF (fator de estimulação de colônia de granulócitos); HGF (fator de crescimento de hepatócitos); IL-8; fator de permeabilidade vascular; fator de crescimento epidérmico; substância P; bradiquinina; angiogenina; angiotensina II; proliferin; fator de crescimento similar a insulina-1; nicotinamida; um estimulador de sintase de óxido nítrico; estrogênio, incluindo, mas não limitado a, estradiol (E2), estriol (E3), e 17-beta estradiol; e similares. Os fatores angiogênicos incluem adicionalmente análogos e derivados funcionais de qualquer um dos fatores angiogênicos anteriormente mencionados. Os derivados incluem fatores angiogênicos polipeptídicos tendo uma seqüência de amino ácidos que difere da seqüência de amino ácidos do tipo nativo ou silvestre, incluindo diferenças conservadoras de amino ácidos (por exemplo, serina/treonina, asparagina/glutamina, alanina/valina, leucina/isoleucina, fenilalanina/triptofano, lisina/arginina, substituições ácido aspártico/ácido glutâmico); truncamentos; inserções, deleções; e similares, que não afetam substancialmente prejudicialmente, e que podem aumentar a propriedade angiogênica do fator angiogênico. Os fatores angiogênicos incluem fatores modificados por modificações por poli(etileno glicol); acilação; acetilação; glicosilação; e similares.

Um fator angiogênico também pode ser um polinucleotídeo que codifica o fator angiogênico polipeptídico. Um tal polinucleotídeo pode ser um polinucleotídeo nu ou pode ser incorporado em um vetor, tal como um sistema de vetor viral tal como adenovírus, adenovírus associado ou sistemas de lentivírus.

Os antibióticos estão entre os agentes biologicamente ativos que podem ser úteis quando utilizados com os dispositivos de entrega 10 da invenção, particularmente aqueles que atuam sobre bactérias invasivas, tais

54

como Shigella, Salmonella, e Yersinia. Tais compostos incluem, por exemplo, norfloxacin, ciprofloxacina, trimetoprim, sulfametiloazol, e similares.

Agentes antineoplásicos também podem ser entregues pelos dispositivos de entrega 10 da invenção. Esses incluem, por exemplo, cisplatina, metotrexato, taxol, fluorouracil, mercaptopurina, doxorubicina, bleomicina, e similares.

Os dispositivos de entrega 10 também podem ser úteis para a entrega de agentes biologicamente ativos e de diagnóstico através da barreira hemato-encefálica. Os agentes podem ser úteis para o tratamento de isquemia (por exemplo, utilizando medicamento antiapoptótico), assim como para a entrega de neurotransmissores e outros agentes para o tratamento de diversas condições tais como esquizofrenia, doença de Parkinson, dor (por exemplo, morfina, os opiáceos). O antagonista de receptor de 5-hidroxitriptamina é útil para o tratamento de condições tais como dores de cabeça de enxaqueca e ansiedade.

Os dispositivos de entrega 10 também podem ser úteis para a entrega de agentes biologicamente ativos pela entrega e/ou liberação sustentada ou controlada e capaz de induzir ou promover uma sensação de saciedade em um indivíduo.

De um modo geral, com a finalidade de induzir saciedade, o agente ativo é selecionado do grupo consistindo de agentes nutrientes e farmacológicos. Os nutrientes são selecionados, de um modo geral, do grupo consistindo de alimentos, aminoácidos, peptídeos, proteínas, lipídeos, carboidratos, vitaminas e minerais.

Fontes adequadas de proteínas incluem, mas não são limitadas a, leite, soja, arroz, carne (por exemplo, animal), vegetais (por exemplo, beterraba, ervilha, batata), ovo (albumina de ovo), gelatina, e peixe. Proteínas intactas adequadas incluem, mas não são limitadas a, baseadas em soja, baseadas em leite, proteína de caseína, proteína de soro de leite, proteína de arroz, colágeno de carne bovina, proteína de batata e misturas dos mesmos. Hidrolisados adequados de proteína também incluem, mas não são limitados a, hidrolisado de proteína de soja, hidrolisado de proteína de caseína, hidrolisado de proteína de soro de leite, hidrolisado de proteína

SS

ína, hidrolisado de proteína de soro de leite, hidrolisado de proteína de arroz, hidrolisado de proteína de batata, hidrolisado de proteína de peixe, hidrolisado de albumina de ovo, hidrolisado de proteína de gelatina, uma combinação de hidrolisados de proteínas animal e vegetal, e misturas dos mesmos. Proteínas hidrolisadas (hidrolisados de proteína) são proteínas que foram hidrolisadas ou rompidas em fragmentos menores de peptídeos e amino ácidos.

Proteínas favorecidas incluem hidrolisados de proteínas extensivamente hidrolisadas preparadas a partir de proteínas animais e vegetais tratadas por ácido ou enzima, tais como, hidrolisado de caseína, hidrolisado de soro de leite, hidrolisado de caseína/soro de leite, hidrolisado de soja, e misturas dos mesmos. Por hidrolisados de proteína "extensivamente hidrolisada" entende-se que a proteína intacta é hidrolisada em fragmentos peptídicos, com o que a maioria dos fragmentos peptídicos tem um peso molecular de menos do que 1000 Daltons. Mais preferivelmente, desde pelo menos cerca de 75 % (preferivelmente pelo menos cerca de 95 %) dos fragmentos peptídicos têm um peso molecular de menos do que cerca de 1000 Daltons.

Os amino ácidos podem ser um ou mais dentre ácido aspártico, alanina, arginina, asparagina, cisteína, glicina, ácido glutâmico, glutamina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina, e valina. Amino ácidos preferidos são L-fenilalanina, L-triptofano, L-tirosina, L-aurina, L-metionina, L-arginina, e L-carnitina. Amino ácidos mais preferidos são L-fenilalanina e L-triptofano.

Gêneros alimentícios, amino ácidos, peptídeos, proteínas, lipídeos, carboidratos, vitaminas e minerais adequados podem variar amplamente e são bem conhecidos por aqueles entendidos na arte de preparar formulas pediátricas. Os carboidratos úteis na presente invenção incluem mono-, di- e polissacarídeos. Sacarídeos preferidos incluem, por exemplo, glicose, frutose, manose, galactose, sacarose, maltose, lactose, maltodextrinas e polímeros de glicose. Preferivelmente, o carboidrato é maltose. Carboidratos adequados podem incluir, assim, mas não são limitados a, amidos hidrolisados, amidos intactos, modificados naturalmente e/ou quimicamente provenientes de milho, tapioca, arroz ou batata em formas cerosas ou não

cerosas; e açúcares.

Vitaminas adequadas incluem, mas não são limitadas a, vitaminas A, E, C, D, K, as vitaminas do complexo B, ácido pantotênico, tiamina, niacina, niacinamida, riboflavina, ferro e biotina. Os minerais incluem, mas não são limitados a, cálcio, cromo, fósforo, sódio, cloreto, magnésio, manganês, ferro, cobre, zinco, selênio e iodo. Também podem ser utilizados sais. Sais adequados incluem, mas não são limitados a, sódio, potássio, magnésio e cálcio.

56

Lípídeos adequados incluem, mas não são limitados a, óleo de coco, óleo de soja, óleo de milho, óleo de oliva, óleo de açafoa, óleo de açafoa com elevado teor de oléico, óleo MCT (triglicerídeos de cadeia media), óleo de girassol, óleo de girassol com elevado teor de oléico, óleo de palmeira, oleína de óleo de palmeira, óleo de canola, fontes lipídicas de ácido araquidônico e ácido docosahexanóico, e misturas dos mesmos. As fontes lipídicas de ácido araquidônico e ácido docosahexanóico incluem, mas não são limitadas a, "marine oil", óleo de gema de ovo, e "fungal oil".

Dependendo dos resultados desejados, o agente ativo pode incluir um lipídeo ativo; uma serotonina, agonista de serotonina, ou inibidor de retomada de serotonina; peptídeo YY ou análogo funcional de peptídeo YY; peptídeo gene-relacionado a calcitonina (CGRP) ou um análogo funcional de CGRP; um agonista adrenérgico; um agonista opiáceo; uma combinação de quaisquer desses; ou um antagonista de um receptor de serotonina, receptor de peptídeo YY, receptor de CGRP; adrenoreceptor e/ou receptor de opiáceo; e/ou peptídeo similar a glucagon 1 (GLP1).

Preferivelmente, com a finalidade de induzir uma sensação de saciedade no indivíduo, o agente ativo é um ou mais agentes selecionados do grupo de um lipídeo ativo; uma serotonina, agonista de serotonina, ou inibidor de retomada de serotonina; peptídeo YY ou análogo funcional a peptídeo YY; peptídeos GLP1 e análogos de GLP1, peptídeo gene-relacionado a calcitonina ou um análogo funcional; CGRP ou um análogo funcional de CGRP; um agonista adrenérgico; um agonista opióide; ou uma combinação de qualquer um desses, que é entregue numa quantidade e sob condições

57

tais que sejam assim ativados o trajeto intestino-fugal colinérgico, pelo menos um trajeto gangliônico pré-vertebral, o trajeto neural eferente adrenérgico, o interneuron serotoninérgico e/ou o interneuron opióide são desse modo ativados. A serotonina, ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) é utilizada preferivelmente numa dose de 0,005 a 0,75 mg/kg de massa corporal. Os inibidores de re-
5 tomada de serotonina incluem Prozac ou Zoloft.

Os antagonistas de receptor de serotonina incluem antagonistas de receptores de 5-HT₃, 5-HT_{1P}, 5-HT_{1A}, 5-HT₂, e/ou 5-HT₄. Exemplos incluem ondasetron ou granisetron, antagonistas de receptor de 5HT₃ (faixa
10 de dosagem preferida de 0,04 a 5 mg/kg), deramciclano, ou alosetron. Os antagonistas de receptor de 5-HT₄ são usados preferivelmente numa dose de 0,05 a 500 picomoles/kg.

O peptídeo YY (PYY) e seus análogos funcionais são entregues preferivelmente numa dose de 0,5 a 500 picomoles/kg. Análogos funcionais
15 de PYY incluem PYY (22-36), BIM-43004 (Liu, C. D. et al., J. Surg. Res. 59(1): 80 a 84 [1995]), BIM-43073D, BIM-43004C (Litvak, D. A. et al., Dig. Dis. Sci. 44(3): 643 a 648)). Outros exemplos também são conhecidos na arte (por exemplo, Patente U.S No. 5.604.203). Antagonistas de receptor PYY incluem preferivelmente antagonistas de Y₃/PPI, Y₅ ou Y₅JPP2/Y₂, e o
20 mais preferivelmente Y₁ ou Y₂. (por exemplo, Patente U.S No. 5.912.227). Outros exemplos incluem BIBP3226, CGP71683A (King, P. J. et al., J. Neurochem. 73(2): 641 a 646 [1999]).

Os agonistas adrenérgicos incluem norepinefrina. Antagonistas adrenérgicos ou adrenoceptores incluem antagonistas β -adrenoceptores,
25 incluindo propanolol e atenolol. Os mesmos são utilizados preferivelmente numa dose de 0,05 a 2 mg/kg.

Os agonistas opióides incluem agonistas opióides delta-atuantes (a faixa de dosagem preferida é 0,05 a 50 mg/kg, o mais preferido é 0,05 a 25 mg/kg); agonistas κ -atuantes (a faixa de dosagem preferida é 0,005 a 100
30 microgramas/kg); agonistas opióides μ -atuantes (a faixa de dosagem preferida é 0,025 a 25 μ g/kg); e agonistas epsilon-atuantes.

Os antagonistas de receptores de opióide incluem antagonistas

58

de opióide μ -atuantes (utilizados preferivelmente numa faixa de dose de 0,05 a 5 microgramas/kg). Antagonistas de receptor κ -opióide (utilizados preferivelmente numa dose de 0,05 a 30 mg/kg); antagonistas de receptor Δ -opióide (utilizados preferivelmente numa dose de 0,05 a 200 microgramas/kg); e antagonistas de receptor ϵ -opióide. Exemplos de antagonistas de receptor opióide úteis incluem naloxona, naltrexone, metilnaltrexone, nalme-
fene, H2186, H3116, ou fedotozine, isto é, (+)-1-1[33,4,5-trimetóxi]benzilo-
ximetil]-1-fenil-N,N-dimetilpropilamina. São conhecidos outros antagonistas de receptor opióide (por exemplo, Patente U.S No. 4.987.136).

10 Em uma concretização, o agente ativo é um ou mais lipídeos ativos. Conforme aqui utilizado, "lipídeo ativo" engloba uma molécula digerida ou substancialmente digerida tendo uma estrutura e função substancialmente similar a produto final hidrolisado de digestão de graxa. Exemplos de produtos finais hidrolisados são moléculas tais como diglicerídeo, monoglicerídeo, glicerol, e mais preferivelmente ácidos graxos livres ou sais dos mesmos.

15 Em uma concretização preferida, o agente ativo é um lipídeo ativo compreendendo um ácido graxo saturado ou não saturado. Os ácidos graxos contemplados pela invenção incluem ácidos graxos tendo entre 4 e
20 24 átomos de carbono.

Exemplos de ácidos graxos contemplados para utilização na prática da presente invenção incluem ácido caprílico, ácido caprúlico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido oléico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido palmitoléico, ácido linoléico, ácido linolênico, ácido trans-
25 hexadecanóico; ácido aláidico, ácido columbínico, ácido araquídico, ácido behênico, ácido eicosenóico, ácido erúcico, ácido bressídico, ácido cetoléico, ácido nervônico, ácido Mead, ácido araquidônico, ácido timnodônico, ácido clupanodônico, ácido docosahexaenóico, e similares. Numa concretização preferida, o lipídeo ativo compreende um ou mais dentre ácido oléico, ácido
30 dodecanóico e monooleato de glicerol.

Também preferidos são lipídeos ativos na forma de sais farmacologicamente aceitáveis de graxas hidrolisadas, incluindo sais de ácidos

59

graxos. São preferidos sais de sódio ou de potássio, mas sais formados com outros cátions farmacologicamente aceitáveis também são úteis. Exemplos úteis incluem os sais de sódio ou de potássio de caprolato, caprilato, caprato, laurato, miristato, oleato, palmitato, estearato, palmitolato, linolato, linoleato, trans-hexadecaenoato, elaidato, columbinato, araquidato, behenato, eicosenoato, erucato, bressidato, cetoleato, nervonato, araquidonato, timnodonato, clupanodonato, docosahexaenoato, e similares. Numa concretização preferida, o lipídeo ativo compreende um sal de oleato e/ou de dodecanoato. O dodecanoato de sódio ou o dodecilssulfato de sódio também são ingredientes ativos preferidos.

Os dispositivos de entrega da invenção também são úteis para entrega de agentes de diagnóstico por imagem e contraste dentro e através de uma ou mais camadas de um tecido epitelial e/ou endotelial. Exemplos de agentes de diagnóstico incluem substâncias que são marcadas com radioatividade, tal como glicoseptanoato de ^{99m}Tc , ou substâncias utilizadas na formação de imagem por procedimentos de ressonância magnética (MRI) tais como agentes de quelação dopados com gadolínio (por exemplo, Gd-DTPA). Outros exemplos de agentes de diagnóstico incluem genes marcadores que codificam proteínas que são prontamente detectáveis quando expressas numa célula (incluindo, mas não limitado a, beta-galactosidase, proteína fluorescente verde, luciferase, e similares. Pode ser empregada uma ampla variedade de marcadores, tais como radionuclídeos, compostos fluorescentes, enzimas, substratos de enzima, cofatores de enzima, inibidores de enzima, ligandos (particularmente haptenos), etc.

Agentes terapêuticos de moléculas orgânicas pequenas podem ser vantajosamente entregues conforme descrito neste documento, através de um tecido epitelial ou endotelial. Por exemplo, a entrega de agentes altamente carregados, tal como levodopa (L-3,4-dihidroxi-fenilalanina; L-DOPA) pode se beneficiar pela ligação a dispositivos de entrega conforme descrito neste documento. Agentes peptídeos e peptídeomiméticos também são contemplados (por exemplo, Langston (1997) DDT2:225; Giannis et al. (1997) *Advances Drug. Res.* 29:1). Também, a invenção é vantajosa para entregar

pequenas moléculas orgânicas que tenham baixas solubilidades em líquidos aquosos, tais como soro e solução aquosa salina. Assim, os compostos cujas eficácias terapêuticas são limitadas por suas baixas solubilidades podem ser administrados em dosagens maiores de acordo com a presente invenção, e podem ser mais eficazes devido aos níveis mais elevados de absorção pelas células.

Os dispositivos e processos da invenção são particularmente adequados para transporte de diversas macromoléculas dentro e através de uma ou mais camadas de um tecido epitelial ou endotelial, incluindo, mas não limitadas a, proteínas, ácidos nucleicos, polissacarídeos, e análogos dos mesmos. Ácidos nucleicos exemplificativos incluem oligonucleotídeos e polinucleotídeos formados por DNA e RNA, e análogos dos mesmos, que possuem seqüências selecionadas designadas para hibridização a alvos complementares (por exemplo, seqüências antisenso para alvos de fita simples ou fita dupla), ou para expressar transcritos de ácidos nucleicos ou proteínas codificadas pela seqüências. Tais moléculas podem ser utilizadas numa variedade de regimes terapêuticos, incluindo terapia de substituição de enzimas, terapia de genes, e terapia antisenso, por exemplo.

Outra classe de macromoléculas que pode ser transportada através de uma ou mais camadas de um tecido epitelial ou endotelial é exemplificada por proteínas e, em particular, por enzimas. As proteínas terapêuticas incluem, mas não são limitadas a, enzimas de substituição. As enzimas terapêuticas incluem, mas não são limitadas a, alglucerase, para utilização no tratamento da deficiência de lisozomal glicocerebrosidase (doença de Gaucher), alfa-L-iduronidase, para utilização no tratamento de mucopolissacaridose I, alfa-N-acetilglicosamidase, para utilização no tratamento de síndrome de sanfilipo B, lipase, para utilização no tratamento de insuficiência pancreática, adenosino desaminase, para utilização no tratamento de síndrome severa de imunodeficiência combinada, e triose fosfato isomerase, para utilização no tratamento de disfunção neuromuscular associada com deficiência de triose fosfato isomerase. Em outra concretização, a invenção é útil para entregar anticorpos imuno específicos ou fragmentos de anticorpos

ao citosol para interferir com processos biológicos prejudiciais tal como infecção microbiana.

Os peptídeos a serem entregues pelos processos descritos neste documento incluem, mas não devem ser limitados a, polipeptídeos efetores, fragmentos de receptores, e similares. Exemplos incluem peptídeos tendo sítios de fosforilação utilizados por proteínas mediando sinais intracelulares. Exemplos de tais proteínas incluem, mas não são limitados a, proteína cinase C, RAF-1, p21Ras, NF-kappaB, C-JUN, e caudas citoplásmicas de receptores de membrana tais como receptor IL-4, CD28, CTLA-4, V7, e antígenos MHC Classe I e Classe II.

61

Adicionalmente aos ingredientes acima, as composições terapêuticas da invenção podem conter, de um modo geral, diversos aditivos farmacologicamente aceitáveis assim como um portador ou base farmacologicamente aceitável necessários para a dispersão de tais substâncias. Tais aditivos incluem, mas não são limitados a, agentes de controle de pH, tais como arginina, hidróxido de sódio, glicina, ácido clorídrico, ácido cítrico, etc., anestésicos locais representados por álcool benzílico, agentes de isotonzação tais como cloreto de sódio, manitol, sorbitol, etc., inibidores de adsorção tal como Tween 80 etc., solubilizantes tais como ciclodextrinas e derivados das mesmas, estabilizadores tal como soro albumina etc., e agentes redutores tais como glutathione e assim por diante.

Devido à presença de uma diversidade de enzimas proteolíticas no ambiente da administração, há casos em que um inibidor de protease pode ser vantajosamente incorporado na composição da invenção para evitar a degradação do peptídeo ou da proteína fisiologicamente ativa e desse modo assegurar uma biodisponibilidade mais realçada. O inibidor de protease acima mencionado inclui, mas não é limitado a, inibidores mesilato de gabaxato, α 2-macroglobulina, pepstatina e clara de ovo ou tripsina de soja. Esses inibidores podem ser utilizados isoladamente ou em combinação. O inibidor de protease pode ser incorporado no polímero hidrofílico, revestido na superfície da forma de dosagem que vai contatar o tecido ou incorporado numa fase superficial da superfície.

A composição terapêutica da presente invenção pode ser adicionalmente suplementada com um promotor de absorção para auxiliar na absorção e difusão do peptídeo ou proteína fisiologicamente ativo. O promotor de absorção pode ser qualquer promotor que seja farmaceutica-

5 mente aceitável. Assim, podem ser mencionados salicilato de sódio e derivados do ácido salicílico (acetil salicilato, colina salicilato, salicilamida, etc.), amino ácidos e sais dos mesmos (por exemplo, ácidos monoaminocarboxílicos tais como glicina, alanina, fenilalanina, prolina, hidroxiprolina, etc., hidroxiamino ácidos tal como serina, etc., amino ácidos
10 de natureza acida tais como ácido aspártico, ácido glutâmico, etc. e amino ácidos básicos tal como lisina, etc., inclusive seus sais de metais alcalinos ou alcalino terrosos), N-acetilamino ácidos (N-acetilalanina, N-acetil fenilamina, N-acetilserina, N-acetilglicina, N-acetillisina, ácido N-acetilglutâmico, N-acetilprolina, N-acetilhidroxiprolina, etc.) e seus sais (sais
15 de metais alcalinos e sais de metais alcalino terrosos), substâncias que são usadas geralmente como emulsificadores (por exemplo, fosfato de sódio e oleíla, fosfato de sódio e laurila, sulfato de sódio e laurila, sulfato de sódio e miristila, poli(oxietileno alquil éteres), poli(oxietileno alquil ésteres, etc.), ácido capróico, ácido láctico, ácido málico e ácido cítrico e sais de metais
20 alcalinos dos mesmos, ácidos pirrolidono carboxílicos, ésteres alquílicos de ácidos pirrolidonocarboxílicos, N-alquilpirrolidonas, ésteres de acil prolina e assim por diante. Conquanto o mecanismo de promoção de absorção possa variar com diferentes promotores de absorção, aquele adequado para uma administração em longo prazo pode ser selecionado de acordo com cada
25 combinação do peptídeo ou proteína fisiologicamente ativo e outros ingredientes. Os aditivos acima mencionados podem ser dispersos na base ou veículo farmacêutico.

Assim, a composição terapêutica da presente invenção pode ser um composto hidrofílico tendo a capacidade de dispersar o peptídeo e os ditos aditivos. O peso molecular de tal composto hidrofílico é
30 preferivelmente, mas não limitado a, não menos do que 1000, mais preferivelmente não menos do que 10000, e mesmo mais preferivelmente não menos do que 100000. O composto pode ser uma substância farmaceuticamente aceitável e pode incluir tipicamente, mas não é limitada aos

63

10

15

20

30

combinação engenhosa de polímero biodegradável e derivado de nucleotídeo citidina.

A composição farmacêutica da presente invenção pode conter um composto hidrofílico de baixo peso molecular. Um tal composto hidrofílico de baixo peso molecular pode proporcionar uma passagem contínua através da qual o peptídeo ou proteína solúvel em água fisiologicamente ativo pode se difundir através da base da superfície do corpo onde é absorvido. Os trajetos podem ser tanto microscópicos como macroscópicos, quer dizer, toda a forma de dosagem pode servir como trajeto.

O composto hidrofílico de baixo peso molecular pode ser qualquer um tal composto que absorva umidade dos tecidos ou da atmosfera de administração e dissolva o peptídeo ativo solúvel em água. O peso molecular do dito composto hidrofílico de baixo peso molecular é tipicamente, mas não limitado a, não mais do que 10000 e preferivelmente não mais do que 3000. Assim, como compostos poliol, podem ser mencionados oligo-, di- e monossacarídeos tais como sacarose, manitol, lactose, L-arabinose, D-eritrose, D-ribose, D-xilose, D-manose, D-galactose, lactulose, celobiose, gentibiose, etc. Como outros compostos poliol, podem ser mencionados glicerina e poli(etileno glicol) (peso molecular médio 200 a 3000). Outros exemplos do dito composto hidrofílico de baixo peso molecular incluem N-metilpirrolidona, álcoois (por exemplo, oligoalcool vinílico, etanol, etileno glicol, propileno glicol, etc). Esses compostos hidrofílicos de baixo peso molecular são utilizados isoladamente ou em combinação.

O polímero hidrofílico acima mencionado, polímero biodegradável, composto hidrofílico de baixo peso molecular, promotor de absorção, inibidor de protease e aditivos são selecionados preferivelmente de acordo com a composição do amino ácido do peptídeo ativo, da estrutura estérica do mesmo e/ou de outros fatores.

A quantidade de proteína ou peptídeo fisiologicamente ativo nas composições desta invenção é tipicamente uma quantidade que proporciona uma quantidade efetiva do peptídeo ou da proteína para produzir a atividade fisiológica para a qual o peptídeo ou a proteína está sendo administrado.

64

A quantidade do peptídeo ou proteína fisiologicamente ativo a ser contida na composição terapêutica da presente invenção pode ser selecionada de acordo com a atividade da substância particular e de sua dose terapeuticamente efetiva mas, em consideração ao fato de que a biodisponibilidade de uma substância ativa nunca é de 100 %, quer dizer, a dose administrada do peptídeo ativo não é completamente absorvida, pode ser preferível incorporar uma quantidade ligeiramente maior do que a dosagem desejada.

Células Produtoras de Agente Ativo

Um sistema alternativo implantável de entrega de agente ativo compreende: (a) um dispositivo de entrega compreendendo um portador e células eucarióticas que produzem pelo menos um agente terapêutico. Opcionalmente, o dispositivo de entrega pode incluir um elemento estimulante acoplado operativamente ao dispositivo de entrega para estimular a liberação do agente terapêutico do dispositivo de entrega. Em outra concretização, o dispositivo de entrega compreende um elemento sensorial para monitorar pelo menos uma propriedade fisiológica de um paciente em que o sistema é implantado e comunicando-se com o elemento estimulante para estimular a liberação do agente terapêutico do dispositivo de entrega. O portador pode ser selecionado de um grupo compreendendo sondas, enxertos vasculares, enxertos sonda, emplastos sintéticos, luvas de infusão, e cateteres.

As células eucarióticas podem residir dentro de uma composição polimérica. O sistema implantável também pode incluir uma composição polimérica capaz de desidratação e rehidratação. Em uma concretização, as composições poliméricas podem ser selecionadas de um grupo consistindo de fibrinas, colágenos, alginatos, poli(ácidos lácticos), poli(ácidos glicólicos), celulosas, ácidos hialurônicos, poliuretanos, silicones, policarbonatos, misturas e copolímeros dos mesmos. Em uma concretização, as células eucarióticas são selecionadas de um grupo consistindo de células endoteliais, fibroblastos, e misturas dos mesmos. De um modo geral, as células podem ser autólogas, mas não têm que ser autólogas. Preferivelmente, as células são

engenheiradas geneticamente. De um modo geral, o dispositivo de entrega compreende adicionalmente um veículo de contenção em que as células ficam localizadas.

5 As células adequadas para utilização na presente invenção incluem uma ampla variedade de células eucarióticas que produzem agentes terapêuticos, ou podem ser geneticamente engenheiradas para produzir agentes terapêuticos. Idealmente, tais células também estão aptas a secretar esses agentes, particularmente quando da aplicação de um estímulo, tal como um elétrico e/ou outro estímulo.

10 Células adequadas para utilização na presente invenção incluem tipicamente células mesenquimatosas ou mesodérmicas, incluindo, mas não limitadas a, células endoteliais e fibroblastos, quer sejam autólogas ou alogênicas, geneticamente engenheiradas ou não engenheiradas. Também podem ser utilizadas misturas de tais células.

15 Células adequadas também incluem células progenitoras, por exemplo, células tronco e outras células pluripotentes.

As células endoteliais e os fibroblastos são preferidos por ter sido demonstrado que as mesmas são adequadas para utilização na transferência de genes ex vivo. A transferência de genes ex vivo (também referida
20 neste documento como terapia de gene ex vivo) é um processo pelo qual células são removidas do corpo utilizando técnicas bem conhecidas, geneticamente manipuladas, usualmente através de transdução ou transfecção de ácido nucléico nas células in vitro, e então retornadas para o corpo para finalidades terapêuticas. Isto contrasta com a terapia de gene in vivo, onde um
25 vetor de transferência de gene é administrado ao paciente resultando em transferência genética para dentro de células e tecidos no paciente intacto. As técnicas ex vivo são bem conhecidas por alguém entendido na arte.

A terapia de gene ex vivo é uma abordagem efetiva pelo fato das células alvo a serem utilizadas no procedimento poderem ser manipuladas
30 conforme necessário para otimizar a eficiência de transferência de genes e assim a efetividade do procedimento geral. Entretanto, a abordagem ex vivo somente pode ser utilizada para aqueles tipos de células que possam ser

prontamente recuperadas do corpo, cultivadas ex vivo, e então retornadas ao corpo. Tais células incluem células sangüíneas e de medula, hepatócitos de fígado, fibroblastos de pele, mioblastos de músculo, e células endoteliais vasculares. Assim, as células endoteliais e os fibroblastos, que podem ser infectadas eficientemente por vetores retrovirais in vitro e são então transplantadas de volta para o hospedeiro para alcançar a transferência de gene in vivo, são particularmente preferidas para utilização na presente invenção.

64

Células endoteliais autólogas podem ser particularmente desejáveis. Células endoteliais vasculares foram removidas de um paciente e transduzidas ex vivo com um vetor retroviral concebido para expressão de β -galactosidase como um gene repórter, conforme revelado em Nabnel et al., Science, 244, 1342 a 1344 (1989). Tais células geneticamente engenheiradas podem ser reintroduzidas no paciente.

Em uma concretização da presente invenção, células endoteliais são obtidas de um paciente e desenvolvidas em cultura celular. Durante a proliferação na cultura celular, as mesmas são infectadas com um retrovírus geneticamente engenheirado, que integra o gene para que o medicamento seja entregue localmente dentro dos cromossomas das células endoteliais. Isto pode ser conseguido, por exemplo, de acordo com os ensinamentos da Patente U.S No. 5.674.722. Para o tratamento de doença de artérias coronárias (CAD), genes candidatos incluem o gene codificando o ativador de tecido plasminogênico do tipo silvestre e o gene codificando proteína C, por exemplo.

Existe uma ampla variedade de processos que podem ser utilizados para entregar ácido nucléico às células eucarióticas caso tenham que ser modificadas para secretar um desejado agente. Esses são bem conhecidos a alguém entendido na arte. O ácido nucléico desejado pode ser inserido no veículo de entrega apropriado tal como, por exemplo, um plasmídeo de expressão, cosmídeo, vetor YAC, e similares. Existem diversos vírus, vivos ou inativos, incluindo vírus recombinantes que também podem ser utilizados. Um retrovírus pode ser geneticamente modificado para entregar uma diversidade de genes. Adenovírus foi utilizado em diversos experimentos

para entregar ácido nucléico capaz de enviar e expressar proteína numa célula.

Ácidos nucléicos exemplificativos que podem funcionar como ácido nucléico para incorporação dentro das células incluem, mas não são limitados a, ácido nucléico codificando operavelmente uma proteína, polipeptídeo, ou peptídeo para entregar um efeito terapêutico a uma célula. O ácido nucléico pode incluir um gene inteiro ou uma porção de um gene. Genes exemplificativos incluem, mas não são limitados a, a forma ativa da sintase de óxido nítrico (uma proteína que é conhecida por relaxar vasos sanguíneos e evitar a formação de coágulos), e sintase de prostaglandina H (para restaurar um inibidor endógeno de agregação plaquetária e de vasoconstrição em seguida à lesão ao endotélio) e genes produtores de insulina.

68

Existe uma diversidade de distúrbios que podem ser tratados utilizando os sistemas e dispositivos desta invenção. Exemplos desses distúrbios incluem, mas não são limitados a, diabetes e doenças relacionadas à insulina (alvejando células de ilhotas pancreáticas), danos associados com infarto do miocárdio ou aneurismas (alvejando fator de crescimento de fibroblasto ou fator de crescimento de transformação, e protease, respectivamente), aterosclerose (alvejando lipoproteína de alta densidade), e estados hipercoaguláveis (alvejando ativador de plasminogênio de tecido).

A sequência de genes do ácido nucléico entregue pelo vírus, incluindo proteínas, polipeptídeos ou peptídeos codificando ácido nucléico pode estar disponível de uma diversidade de fontes incluindo GenBank (Los Alamos National Laboratories, Los Alamos, N. Mex.), bases de dados da EMBL (Heidelberg, Alemanha), e o Centro de Biotecnologia da Universidade de Wisconsin (Madison, Wisconsin), revistas publicadas, patentes e pedidos de patente. Todas essas fontes podem ser fontes prontamente acessíveis para aqueles com conhecimento ordinário na arte. A sequência de gene pode ser obtida a partir de células contendo o fragmento de ácido nucléico (de um modo geral, DNA) quando uma sequência de gene é conhecida. O ácido nucléico pode ser obtido quer por digestão de restrição de endonuclease e isolamento de um fragmento de gene, ou por reação em cadeia de polimeriza-

se (PCR) utilizando oligonucleotídeos como primers quer para amplificar cópias de cDNA de mRNA a partir de células expressando o gene de interesse ou para amplificar cópias de cDNA de um gene de bibliotecas de expressão de gene que são disponíveis comercialmente. Oligonucleotídeos ou fragmentos mais curtos de DNA podem ser preparados por técnicas conhecidas de síntese de ácido nucléico e de fornecedores comerciais de oligonucleotídeos **CUSTOM** tal como Amitof Biotech Inc. (Boston, Mass.), ou similares. Aqueles entendidos na arte reconhecerão a existência de uma diversidade de kits comerciais disponíveis para obter cDNA a partir de mRNA (fontes incluindo, mas não limitadas a, Stratagene, La Jolla, Calif. e Invitrogen, San Diego, Calif.). Similarmente, existe uma diversidade de bibliotecas de expressão de genes comerciais disponíveis para aqueles entendidos na arte, incluindo bibliotecas disponíveis da Stratagene, e similares. Processos gerais para clonagem, reação em cadeia de polimerase e montagem de vetores são disponíveis de Sambrook et al., eds. (Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 1989 Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.) e Innis et al., eds. (PCR Strategies, 1995, Academic Press, New York, N.Y.).

Numa concretização adicional, a presente invenção proporciona um sistema de secreção ativa bioartificial implantável para proporcionar uma secreção fisiológica necessária para a funcionalidade de uma atividade fisiológica de um hospedeiro vivo. O sistema primeiro inclui um alojamento tendo uma entrada com uma abertura externa para a mesma e uma saída externa da mesma. Esse alojamento pode ser implantável pelo menos parcialmente dentro do hospedeiro de tal modo que as aberturas de entrada e saída sejam posicionáveis em comunicação fluída com fluido de tecido do hospedeiro e o fluido de tecido pode ser recebido dentro do alojamento e em seguida dispensado do alojamento. Uma câmara pode estar disposta entre a entrada e saída em comunicação com a mesma, e pode conter uma pluralidade de células secretoras vivas fisiologicamente ativas, funcionando autonomamente, para produzir a secreção fisiológica.

Numa concretização adicional, disposto dentro do alojamento encontra-se um aparelho de bombeamento em funcionamento para retirar o

40

fluido de tecido inicial do hospedeiro através da entrada para contato com as células fisiologicamente ativas dentro da câmara para apanha e regulação da secreção fisiológica, e para dispensar o fluido de tecido resultante, carregando a secreção fisiológica, através da saída e dentro do hospedeiro. Finalmente, sistemas de filtração na entrada e na saída, em comunicação operacional com as aberturas externas da entrada e da saída, pode ter aberturas através dos mesmos dimensionados para proibir a passagem de células do sistema imune, imunoglobulinas, e componentes complementares do sistema do hospedeiro.

10 O fluido de tecido bombeado para entrar em contato com as células secretoras vivas pode, de um modo geral, refletir os requisitos do hospedeiro para a secreção fisiológica particular. Assim, no tratamento de diabetes, por exemplo, fluido peritoneal pode ser bombeado uma vez que é sabido que o fluido peritoneal reflete níveis sangüíneos de glicose, onde o fluido peritoneal contata células secretoras que são células pancreáticas beta, 15 que produzem insulina para captação pelo fluido peritoneal e retorno para encaminhamento para regular tais níveis de glicose. As células secretoras são preferivelmente encapsuladas com um meio permeável através do qual podem passar nutrientes celulares assim como resíduos metabólicos celulares e, do mesmo modo, através da qual a secreção fisiológica pode passar, 20 mas que não possam passar células do sistema imune na eventualidade de que tais células tenham passado através do filtro de entrada. O encapsulamento aumenta a densidade de carregamento das células e sua interação superficial com o fluido. Dependendo da aplicação específica, o período de vida de células secretoras pode ser muitas vezes de até cerca de dois anos, 25 após o que são introduzidas células de substituição.

Pode ser incluído um aparelho de bombeamento que inclui preferivelmente uma pluralidade de tubos elásticos de bombeamento dispostos seqüencialmente, ativados e desativados peristalticamente para movimento peristáltico no interior do fluido inicial de tecido e do fluido de 30 tecido carregando a secreção fisiológica através do dispositivo. O bombeamento peristáltico pode ser realizado eletromagneticamente por meio de um programador controlado disposto dentro do alojamento e assim

dor controlado disposto dentro do alojamento e assim implantado, e/ou por meio de um controlador programado situado do lado de fora do paciente e na proximidade do alojamento implantado. Em qualquer uma das configurações, pode ser aplicada energia intermitentemente para replicar o movimento peristáltico do fluido de tecido através dos tubos de bombeamento e assim em contato móvel com as células secretoras vivas situadas dentro do alojamento. O fluido de tecido pode refletir se está presente uma necessidade para a secreção particular proporcionada pelas células secretoras (por exemplo, nível de glicose para células secretoras de insulina), com o que as células secretoras irão responder naturalmente à necessidade transportada e produzir automaticamente uma quantidade de secreção específica para essa necessidade conforme percebido pelas células secretoras. O fluido de tecido capta essa secreção quando o mesmo contata as células secretoras, e em seguida a mesma é entregue dentro do hospedeiro. Finalmente, quando o fluido de tecido indica menor necessidade da secreção (por exemplo, a atividade requerida da secreção foi completada nessa ocasião), as células secretoras percebem essa necessidade reduzida pelo contato do fluido de tecido com as mesmas, e a atividade secretora cessa naturalmente.

Conforme se percebe, o sistema de secreção ativa bioartificial implantável definido neste documento pode replicar significativamente a função metabólica natural pelo emprego de células secretoras vivas funcionando duplamente como sensor e como provedor do balanço fisiológico. O emprego de tais células vivas pode eliminar o trabalho externo de avaliação em relação à quantidade e frequência de injeção do produto de secreção ou de outro tipo de introdução pelo fato das células em questão realizarem uma determinação natural de necessidade seguida pela produção natural e liberação natural de uma quantidade exatamente necessária do produto secretado.

Em uma concretização exemplificativa, a presente invenção pode proporcionar a entrega sob demanda fisiologicamente benéfica de insulina para o metabolismo de glicose de um paciente sofrendo de diabetes Tipo I. Particularmente, o sistema pode funcionar com a capacidade de um pân-

71

49

creas artificial e pode ser implantado em um sítio dentro da cavidade peritoneal de modo tal que o fluido peritoneal possa entrar no dispositivo. O dispositivo pode estar localizado dentro da cavidade peritoneal. Essa localização permite uma recuperação fácil, rápida e completa no caso de qualquer falha ou mal funcionamento do dispositivo de entrega.

A implantação pode ser realizada, de um modo geral, sob anestesia local. Deve ser observada a escolha de fluido peritoneal para a determinação da necessidade de insulina pelo fato da mudança de concentração de glicose no fluido peritoneal ser na mesma direção, na mesma quantidade, e com fator temo relativamente idênticos como no sangue. As células secretoras de insulina podem estar presentes como células beta ou como tecido conforme acima descrito.

Na concretização preferida, grupos de células, com uma contagem total de pelo menos cerca de 1.000.000 células, são contidas dentro do dispositivo de entrega 10. De um modo geral, o movimento do fluido peritoneal pode continuar através do dispositivo de entrega 10 para contato com as células secretoras de insulina. Essas células secretoras reagem naturalmente ao nível de glicose do fluido peritoneal e secretam naturalmente insulina dentro do fluido peritoneal conforme determinado pelas células secretoras como necessário para adequado metabolismo da glicose. Adicionalmente, oxigênio e nutrientes podem ser passados para as células secretoras enquanto que resíduo metabólico das células secretoras passa para dentro do fluido peritoneal. A duração de vida das células secretoras é dependente, naturalmente, de diversos fatores incluindo nutrição e entrega de oxigênio adequadas, remoção de produtos residuais, e grau de secreção solicitado pelo hospedeiro. Quando a efetividade das células diminui ou cessa, entretanto, os dispositivos podem ser facilmente recuperados e substituídos por unidades recém-feitas, com o dispositivo então retornado ao seu sítio implantado.

Conforme fica aparente da descrição acima, o sistema de secreção definido neste documento pode emular bioartificialmente um sistema de secreção de ocorrência natural pelo proporcionamento de células vivas pro-

43

dutoras de secreção para o sensoriamento e a produção de secreção a níveis determinados naturalmente em função de uma tal autenticidade viva. Adicionalmente a uma tal implantação de células produtoras de secreção, outros meios, incluindo medicamentos, remédios, e/ou enzimas, para o tratamento ou prevenção de doenças de acordo com demandas fisiológicas, podem ser do mesmo modo administrados pelo emprego do sistema descrito neste documento e dentro do qual o meio escolhido é colocado. Assim, con-

5 quanto essas concretizações ilustrativas e presentemente preferidas da invenção tenham sido descritas em detalhe neste documento, deve ser enten-

10 dido que os conceitos inventivos podem, de outro modo, ser diversamente concretizados e empregados e que as reivindicações anexas devem ser interpretadas como incluindo tais variações exceto na medida em que são limitadas pela arte anterior.

Em resumo, foram descritos numerosos benefícios que resultam

15 do emprego dos conceitos da invenção. A descrição precedente de uma ou mais concretizações da invenção foi apresentada para finalidades de ilustração e descrição. A mesma não tem a intenção de ser exaustiva ou de limitar a invenção à forma precisa revelada. Modificações ou variações óbvias são possíveis à luz dos ensinamentos acima. Uma ou mais concretizações foram

20 selecionadas e descritas com a finalidade de melhor ilustrar os princípios da invenção e sua aplicação pratica para desse modo permitir a alguém com conhecimento ordinário na arte de melhor utilizar a invenção em diversas concretizações e com diversas modificações conforme adequadas ao uso particular contemplado. É pretendido que o escopo da invenção seja definido

25 pelas reivindicações anexas à mesma.

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo de entrega de agente ativo, implantável (10), caracterizado pelo fato de que compreende:

um biomaterial (26) compreendendo um volume de agente ativo
5 que estimula o crescimento do tecido, o biomaterial tendo uma superfície dianteira e uma superfície traseira, onde a superfície dianteira do biomaterial é adaptada para ser mantida substancialmente adjacente ao tecido vascular dentro do indivíduo; em que o biomaterial é capaz de administrar um agente biologicamente ativo ou de proporcionar uma função metabólica ou
10 imunológica ao indivíduo; e

um substrato (24) tendo o biomaterial em uma face, em que o substrato compreende um material biodegradável para regular o período de tempo que o agente ativo estimula o crescimento do tecido e permite a substituição do substrato (24) implantado.

15 2. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o dispositivo de entrega compreende adicionalmente uma trava (12) para ser ancorada em um sítio de implantação ou para ser recuperado após a implantação.

3. Dispositivo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado
20 pelo fato de que a trava é adaptada para manter o biomaterial substancialmente adjacente ao tecido vascular.

4. Dispositivo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o material de trava é biodegradável.

5. Dispositivo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado
25 pelo fato de que a trava é capaz de servir como um meio para reabastecer o agente ativo dentro do dispositivo.

6. Dispositivo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o dispositivo compreende adicionalmente um material rádio-opaco.

30 7. Dispositivo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o dispositivo é adaptado para entrega de agente ativo ao peritônio.

8. Dispositivo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o dispositivo é adaptado para entrega de agente ativo ao omento.

5 9. Dispositivo de acordo com a reivindicação 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que o dispositivo de entrega é adaptado para entrega através de uma cânula.

10. Dispositivo de acordo com a reivindicação 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que o dispositivo de entrega é juma folha substancialmente plana.

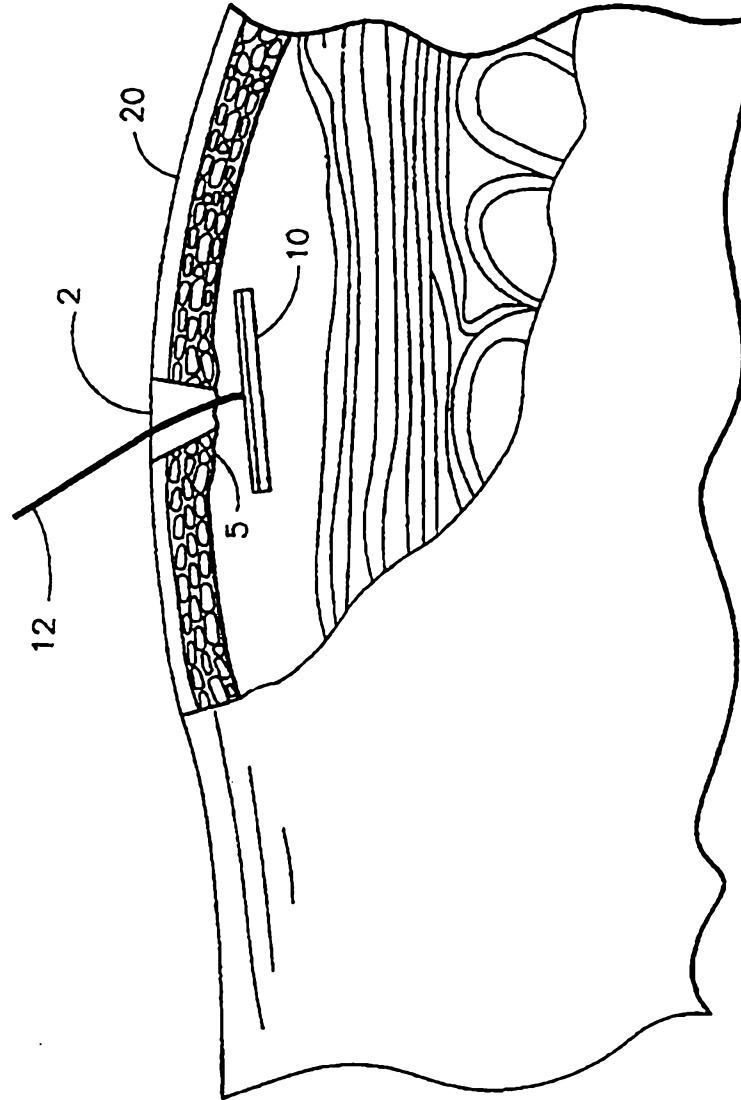


FIG 1

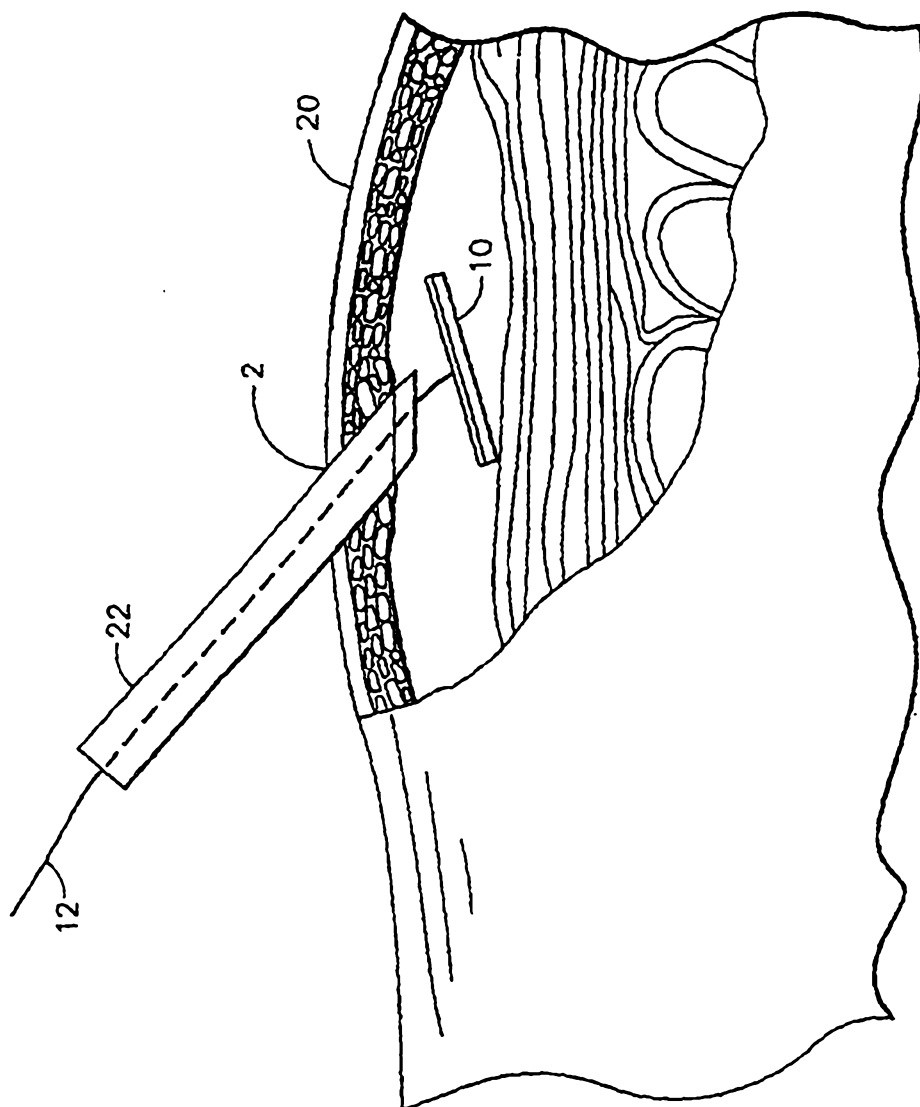


FIG 2

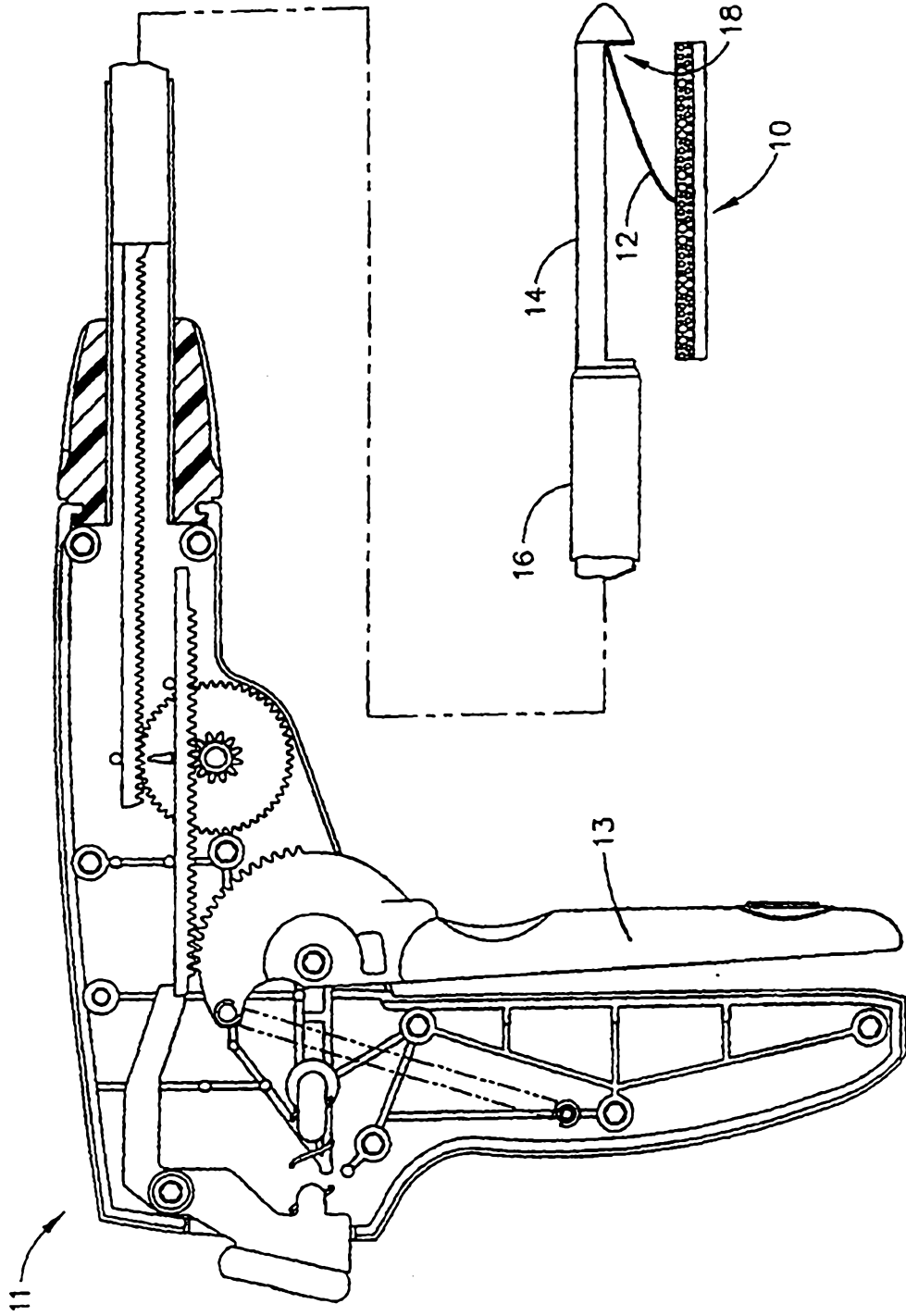


FIG 3

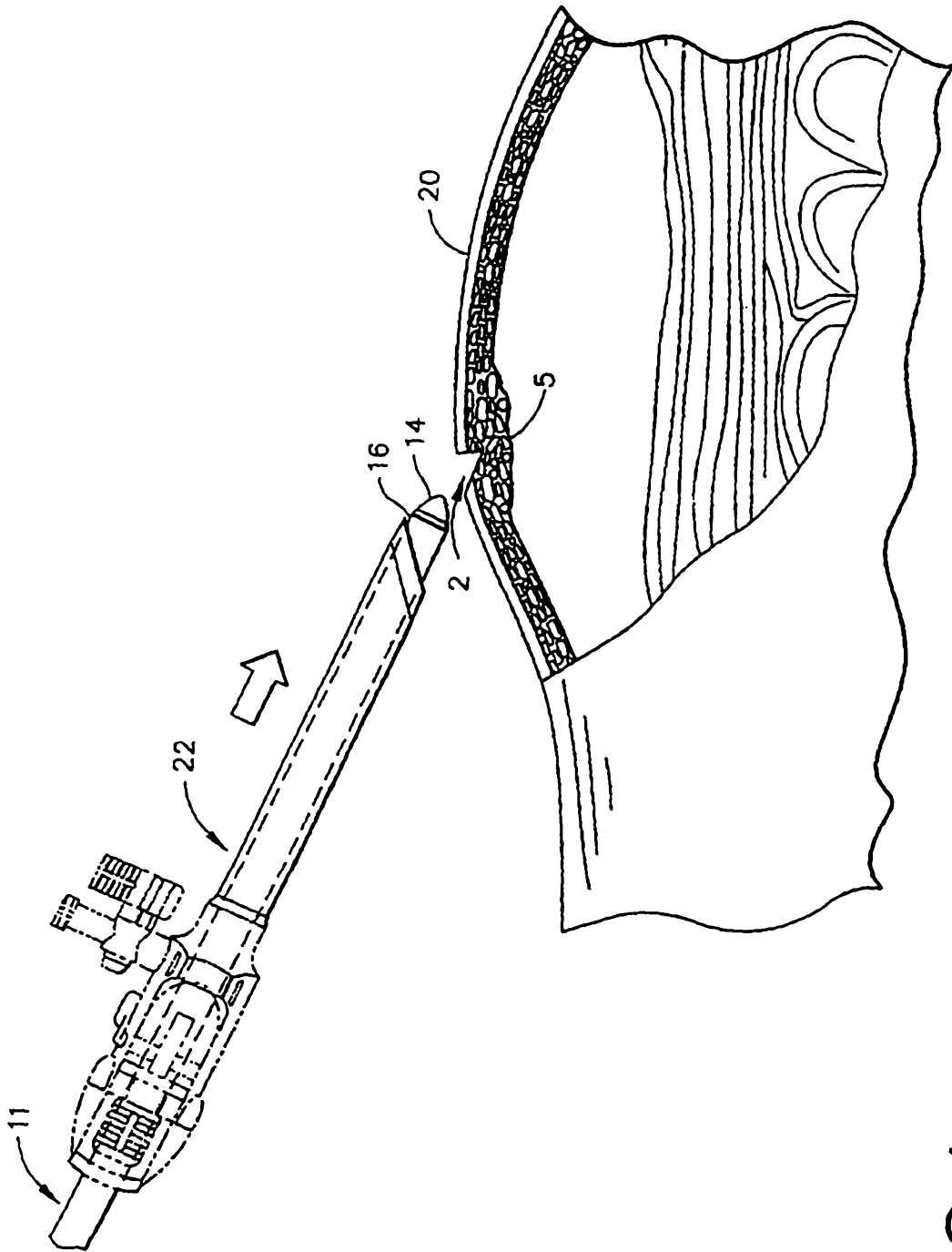


FIG 4

FIG. 5

5/11

84

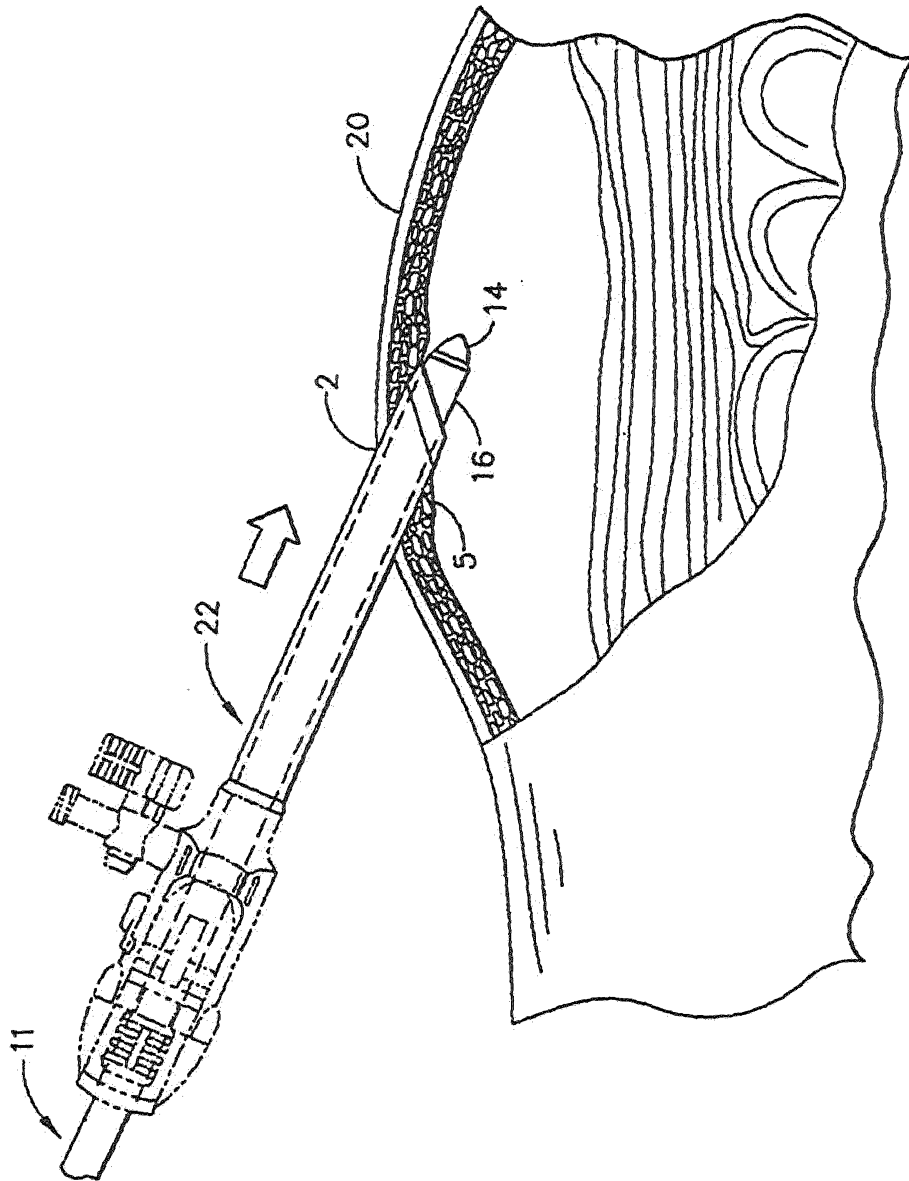


FIG 5

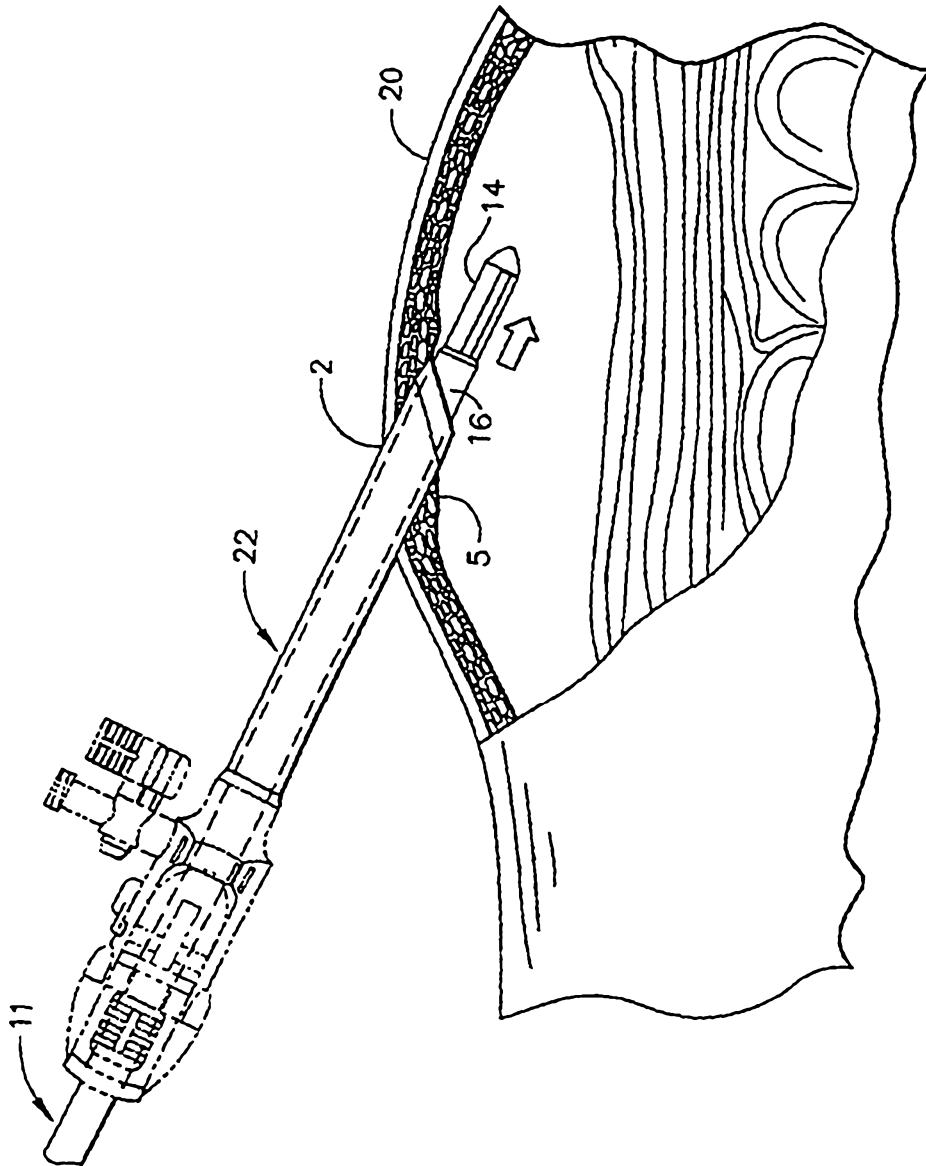


FIG 6

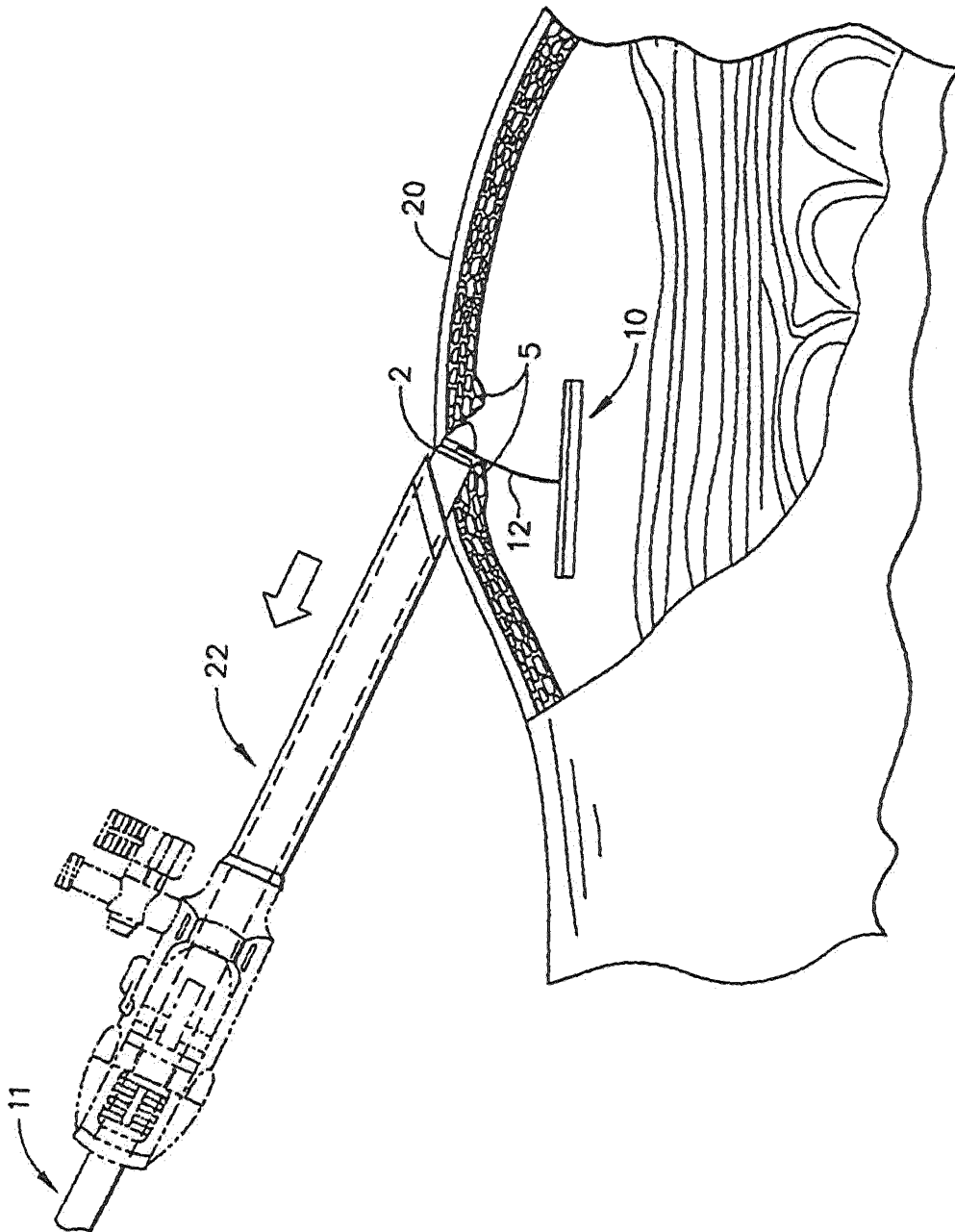


FIG 8

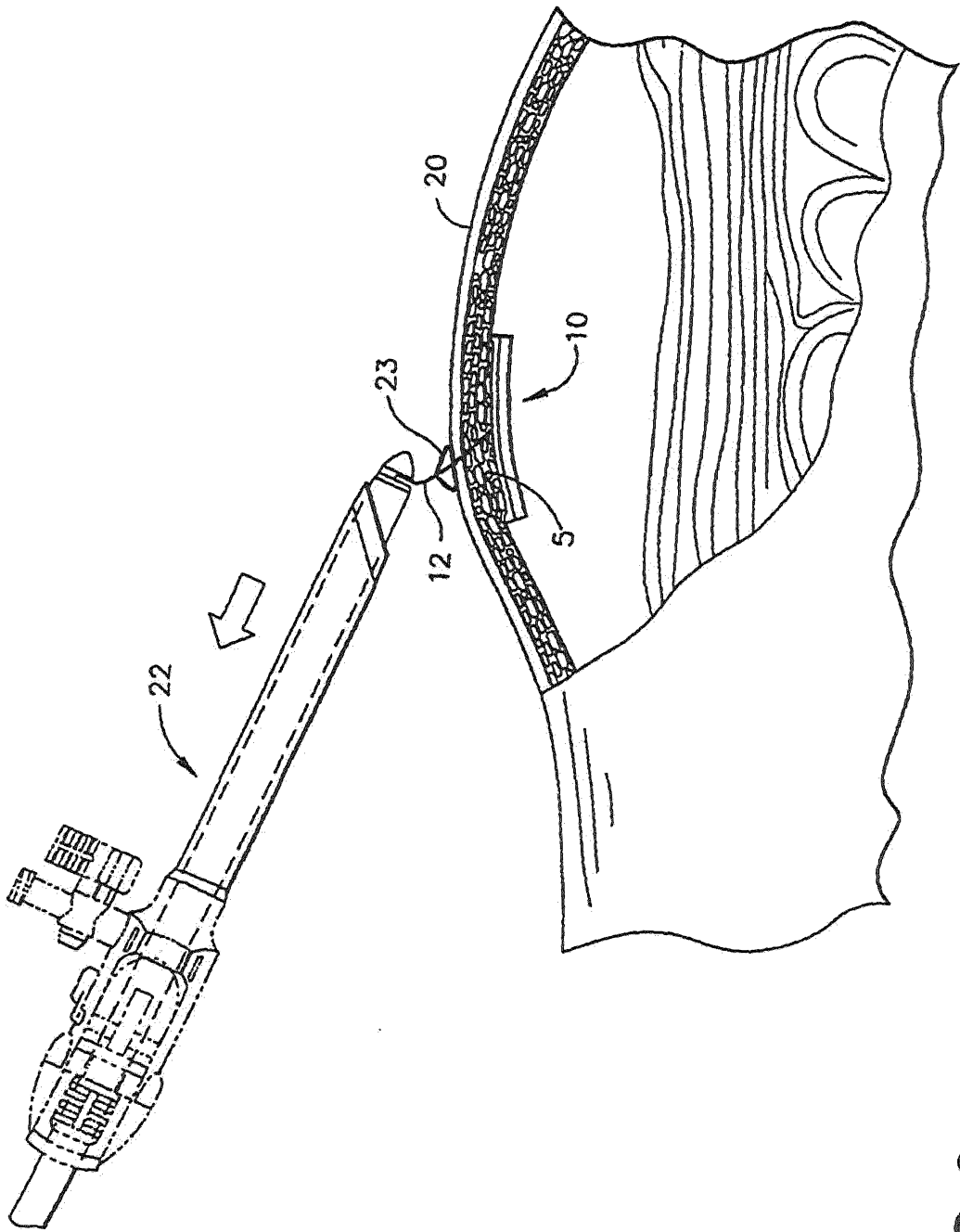


FIG 9

9/11

88

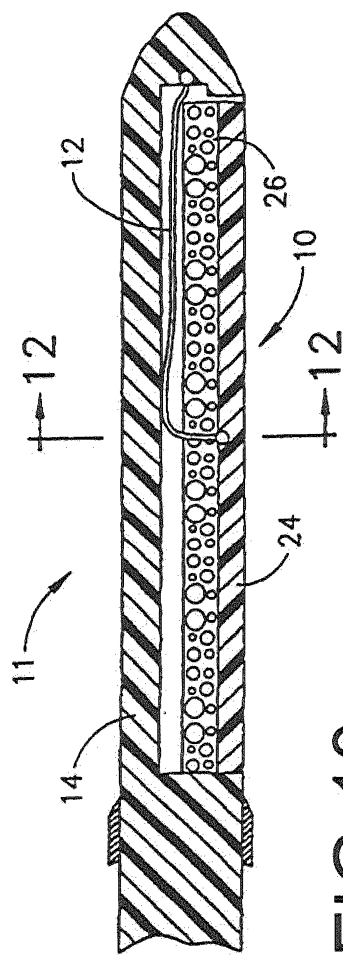


FIG 10

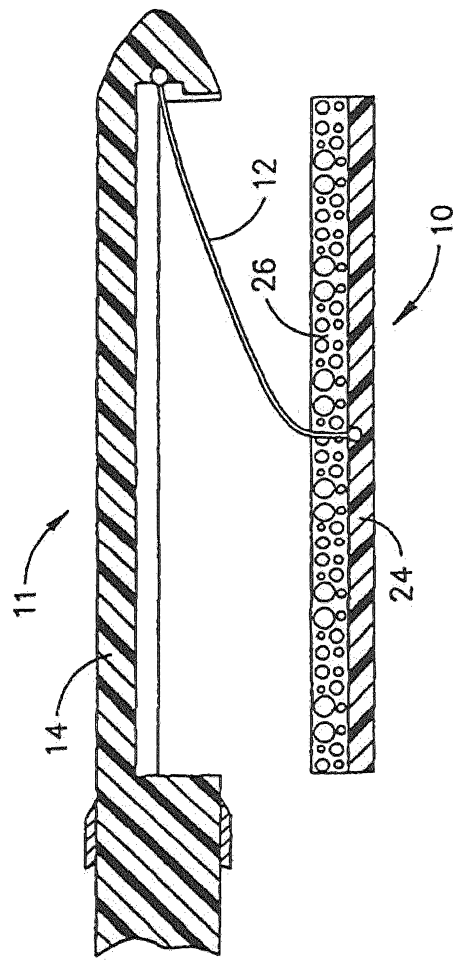


FIG 11

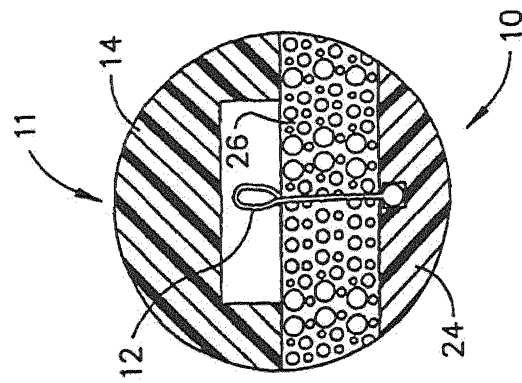


FIG 12

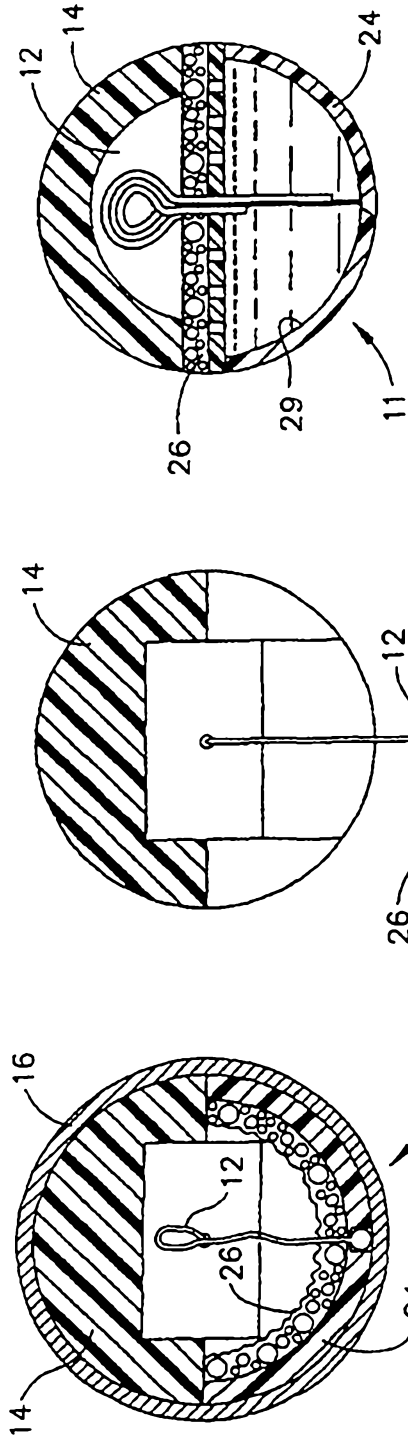


FIG 16

FIG 14

FIG 13

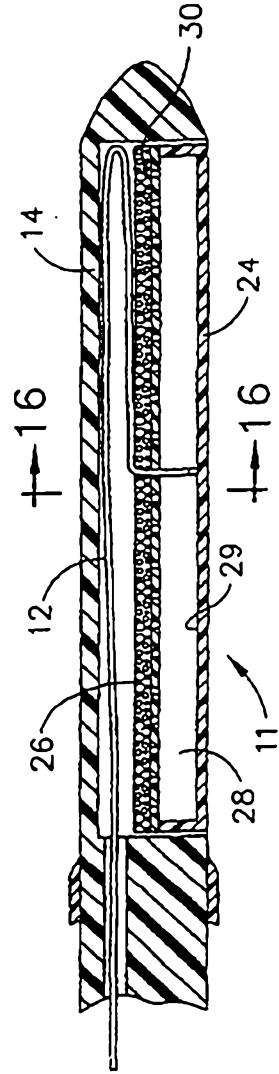


FIG 15