

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 379 471**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/10

(2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2000 E 06075430 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **25.02.2015 EP 1666026**

(54) Título: **Vehículos viscosos biocompatibles de fase única no acuosos y procedimientos para su preparación**

(30) Prioridad:

08.02.1999 US 119170 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente modificada:
26.05.2015

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**BERRY, STEPHAN;
FEREIRA, PAMELA J.;
DEHNAD, HOUDIN y
MUCHNIK, ANNA**

(74) Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

DESCRIPCIÓN

Vehículos viscosos biocompatibles de fase única no acuosos y procedimientos para su preparación.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a unos vehículos viscosos biocompatibles no acuosos estables de fase única capaces de mantener en suspensión agentes beneficiosos y dispersar uniformemente dichos agentes a unas tasas de flujo bajas y más particularmente a formulaciones estables de agentes beneficiosos mezcladas uniformemente en 10 vehículos viscosos biocompatibles no acuosos estables de fase única.

Referencias

Se indican las siguientes referencias mediante números entre corchetes ([]) en base a su relevancia en la memoria.

- 15 1. Wang, *et al.*, *J. Parenteral Sci. Tech.*, 42 : S4-S26 (1988).
2. Desai, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 116:9420-9422 (1994).
3. Chang, *et al.*, *Pharm. Tech.*, 80-84 (En. 1996).
4. Manning, *et al.*, *Pharm. Res.*, 6:903-918 (1989)
- 20 5. Hageman, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 14 :2047-2070 (1988).
6. Bell, *et.al.*, *Biopolymers*, 35 :201-209 (1995).
7. Zhang, *et al.*, *Pharm Res.*, 12 :1447-1452 (1995).
8. PLS solicitud publicada 98/00158
9. PLS solicitud publicada 98/16250
- 25 10. Knepp, *et al.*, *Pharm. Res.*, 15(7) 1090-1095 (1998).
11. PLS solicitud publicada 98/00157
12. PLS solicitud publicada 98/00152
13. Patente US nº 5.540.912
14. Patente US nº 5.571.525
- 30 15. Patente US nº 5.512.293
16. PLS solicitud publicada 96/40049
17. Yu, *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 85:396-401 (1996).
18. Mitchell, *et al.*, Patente US nº 5.411.951 (1995).
19. Brooks, *et al.*, Patente US nº 5.352.662 (1994).
- 35 20. Geller, L., Patente US nº 3.869.549 (1975).
21. Larsen, *et al.*, PLS Publicación nº WO95/34285 (1995).
22. Knepp, *et al.*, *J. Pharm. Sci. Tech.*, 50: 163-171 (1996).
23. Patente US nº 5.614.221
24. Patente US nº 4.594.108
- 40 25. Patente US nº 5.300.302
26. Patente US nº 4.588.614
27. Patente US nº 4.310.516
28. Patente US nº 5.635.213
29. EP 379.147

45 Antecedentes de la invención

Los péptidos, polipéptidos, proteínas y otras sustancias proteicas (por ejemplo, virus, anticuerpos) a las que se hace referencia colectivamente en la presente memoria como proteínas, tienen una gran utilidad como fármacos en la 50 prevención, tratamiento y diagnóstico de enfermedades. Las proteínas son activas naturalmente en medios acuosos. De esta manera, las formulaciones preferidas de proteínas se han preparado en soluciones acuosas. Sin embargo, las proteínas son sólo marginalmente estables en soluciones acuosas. Por lo tanto, las proteínas farmacéuticas presentan a menudo unas vidas medias cortas en condiciones ambientales o necesitan refrigeración. Además, 55 muchas proteínas presentan sólo una solubilidad limitada en soluciones acuosas. Incluso cuando son solubles a altas concentraciones, son propensas a sufrir agregación y precipitación.

Como las proteínas se pueden degradar fácilmente, el método estándar para la administración de tales compuestos ha sido las inyecciones diarias. Las proteínas se pueden degradar a través de diversos mecanismos, incluyendo desamidaciones de la asparagina y la glutamina; oxidación de la metionina y, en menor grado, triptófano, tirosina e histidina; hidrólisis de los enlaces peptídicos; intercambio de disulfuros y racemización de residuos de aminoácidos quirales [1-7]. El agua es un reactivo presente en casi todas estas vías de degradaciones. Además, el agua actúa como un viscosante, lo cual facilita el desdoblamiento y la agregación irreversible de las proteínas. Ya que el agua es un componente participante en casi todas las vías de degradación de las proteínas, la reducción de la solución acuosa de proteína en un polvo seco proporciona una metodología de formulación alternativa para mejorar la 60 estabilidad de las proteínas farmacéuticas.

Una aproximación a la estabilización de las proteínas es secarlas utilizando varias técnicas, incluyendo secado por congelación, secado por aspiración, liofilización y desecación. Las proteínas secas se almacenan como polvos secos hasta que se requiere su utilización.

- 5 Un serio inconveniente del secado de proteínas es que a menudo se desearía utilizar las proteínas en alguna especie de forma fluida. Las inyecciones parenterales y la utilización de dispositivos de administración de fármacos para una liberación sostenida de los fármacos son dos ejemplos de las aplicaciones en las que se desearía la utilización de las proteínas en forma fluida. Para las inyecciones, las proteínas secas deben ser reconstituidas, añadiendo unas etapas adicionales que consumen tiempo y en las que puede darse una contaminación y la exposición de la proteína a unas condiciones potencialmente desestabilizadoras [7]. Para los dispositivos de liberación de fármacos las formulaciones de proteínas deben permanecer estables durante largos períodos de tiempo a temperatura ambiente y mantener su fluidez durante el periodo de vida esperado del dispositivo.
- 10 Las formulaciones de soluciones de péptidos/proteínas en solventes no acuosos polares apróticos tales como DMSO y DMF han demostrado que son estables a temperaturas elevadas durante largos períodos de tiempo [8]. Sin embargo, dichas formulaciones basadas en solventes no son utilizables con todas las proteínas ya que muchas proteínas presentan una solubilidad baja en dichos solventes. Cuanto más baja sea la solubilidad de la proteína en la formulación, más solvente se deberá utilizar para la liberación de una cantidad específica de proteína. Las soluciones de concentración baja pueden ser útiles para las inyecciones, pero pueden no ser útiles para liberaciones prolongadas a tasas de liberación bajas.
- 15 Las proteínas se han formulado para la administración utilizando perfluorodecalina [9,10], metoxifurano [9], altas concentraciones de agua [11], polietilenglicol [12], PLGA [13, 14], mezclas de etilenvinilacetato/polivinilpirrolidona [15], PEG400/povidona [16]. Sin embargo, dichas formulaciones no demostraron que retuvieran una suspensión uniforme de proteínas en un vehículo viscoso durante largos períodos de tiempo.
- 20 Muchos compuestos biológicamente activos se degradan con el tiempo en una solución acuosa. Los vehículos en los que las proteínas no se disuelven sino que más bien se mantienen en suspensión, pueden ofrecer a menudo una estabilidad química mejorada. Además, puede resultar provechoso mantener en suspensión el agente beneficioso en un vehículo cuando el agente presenta una solubilidad baja en el vehículo deseado. Sin embargo, las suspensiones pueden presentar una estabilidad física pobre debido a la sedimentación y aglomeración del agente beneficioso en suspensión. Los problemas con los vehículos no acuosos tienden a agravarse a medida que se aumenta la concentración del compuesto activo.
- 25
- 30
- 35 Se han investigado proteínas dispersadas en polvo o péptidos en vehículos lipídicos para producir formulaciones de liberación sostenida parenterales [17, 21]. Los vehículos utilizados fueron varios aceites vegetales (sésamo, soja, cacahuete, etc.) o bien sintéticos (por ejemplo, Miglyol) gelificados con ésteres de aluminio de ácidos grasos tales como estearatos de aluminio (mono, di- o tri-), o con un éster poliglicerol. A pesar de que teóricamente dichos vehículos podrían evitar la desnaturalización de la solución y proteger el fármaco de la degradación química acuosa, dichos vehículos son inestables a temperaturas más elevadas. El almacenamiento de aceites vegetales líquidos a temperatura ambiente tiene como resultado la formación de especies reactivas tales como ácidos grasos libres y peróxidos (un proceso que se acelera por la presencia de trazas de varios iones metálicos tales como cobre o hierro que pueden filtrarse a partir de algunos dispositivos implantables). Dichos peróxidos no sólo afectan adversamente a la estabilidad de la proteína [22] sino que también serían tóxicos cuando se administren directamente, por ejemplo, al sistema nervioso central de una persona o un animal.
- 40
- 45
- 50 La liberación sostenida de fármacos presenta muchas ventajas. La utilización de dispositivos implantables asegura el cumplimiento por el paciente, ya que el dispositivo de liberación presenta sello de garantía. Con una inserción del dispositivo, mejor que inyecciones diarias, se reduce la irritación de la zona, se disminuyen los riesgos laborales para los médicos mejorando la relación coste eficacia a través de la reducción de gastos de equipos para las inyecciones repetidas, se reducen los riesgos de eliminación de residuos y se mejora la eficacia a través de una liberación controlada comparada con las inyecciones de depósito. La utilización de dispositivos implantables para la liberación sostenida de una amplia variedad de fármacos u otros agentes benéficos son bien conocidos en la técnica. Unos dispositivos típicos se describen, por ejemplo, en las patentes US nº 5.034.229; nº 5.057.318; nº 5.110.596 y nº 5.782.396.
- 55 Resultan asimismo conocidas las composiciones de gel de absorción lenta (depot) para administrar agentes beneficiosos (documentos WO98/27962 y WO98/27963), como parches dérmicos para la administración transdérmica de estrógenos y progesterona (documento US-A-5686097) y Alprazolam (documento WO94/21262).
- 60 Para los implantes de liberación de fármacos, las duraciones de tratamientos de hasta un año no son inusuales. Los agentes beneficiosos que presentan tasas de liberación terapéutica bajas son los principales candidatos para la utilización en implantes. Cuando el dispositivo se implanta o se almacena, se puede dar la sedimentación del agente beneficioso en una formulación líquida. Dicha heterogeneidad puede afectar de forma adversa a la concentración del agente beneficioso dispensado. El tamaño del depósito del agente beneficioso implantado es un agravante de este
- 65

problema. Los depósitos de implantes están comprendidos generalmente en el intervalo de 25 a 250 µl, pero pueden ser de hasta 25ml.

5 Las formulaciones viscosas se han preparado utilizando dos componentes separados que se mezclan con el fármaco en el momento de utilizarlo [23], se han añadido unos agentes espesantes a las composiciones acuosas [24], se han añadido unos agentes gelificantes a soluciones acuosas de fármacos [25], una lámina de material textil poroso [26], unos agentes espesantes con material oleaginoso [27], un vehículo viscoso acuoso para un fármaco de solubilidad limitada [28] y unos geles elásticos extruibles [29]. Sin embargo, dichas formulaciones se mezclan en el momento de utilizarlas, contienen unos componentes acuosos, utilizan matrices de láminas, o se liberan por vía tópica, oral o intraduodenal.

10 La estabilidad de las formulaciones se puede mejorar mediante el secado por congelación, liofilización, o secado por vaporización del ingrediente activo. El proceso de secado del ingrediente activo incluye otras ventajas tales como que los compuestos que son relativamente inestables en solución acuosa se pueden procesar y llenar en 15 contenedores de dosificación, secarse sin temperaturas elevadas, y después almacenarse en estado seco en el que se presentan relativamente pocos problemas de estabilidad.

20 Las formulaciones farmacéuticas, particularmente los productos parenterales, se deberían esterilizar después de sellarse en el contenedor final y en el menor espacio de tiempo posible después de que se hayan completado el llenado y sellado. (Ver, por ejemplo, Remington, Pharmaceutical Sciences, 15^a ed. (1975)). Los ejemplos de técnicas de esterilización incluyen método térmico o calor seco, aséptico, y radiación ionizada. Las combinaciones de dichos procesos de esterilización se pueden utilizar asimismo para elaborar un producto estéril.

25 Existe la necesidad de ser capaces de administrar composiciones de proteínas en el cuerpo que sean estables a temperaturas corporales durante largos períodos de tiempo para permitir la liberación prolongada de la proteína. Existe la necesidad de ser capaces de liberar concentraciones de proteínas que sean eficaces. Existe la necesidad de una formulación no acuosa nueva capaz de mantener en suspensión homogéneamente las proteínas y dispensar 30 dichos agentes a temperaturas corporales y a unas tasas de liberación bajas durante largos períodos de tiempo.

Sumario de la invención

La presente invención es definida por las reivindicaciones.

35 La presente invención proporciona vehículos viscosos biocompatibles no acuosos estables de fase única capaces de formar suspensiones uniformes con las proteínas. Los componentes del vehículo viscoso comprenden por lo menos dos de entre polímero, surfactante y solvente. Las proporciones de los componentes variarán dependiendo del peso molecular de los componentes y de la viscosidad deseada del vehículo final. Actualmente las proporciones de componentes preferidas son: polímero, de aproximadamente 5% a aproximadamente 60%; solvente, de 40 aproximadamente 30% a aproximadamente 50%; y surfactante, de aproximadamente 5% a aproximadamente 20%.

45 La presente invención proporciona asimismo unas formulaciones estables en las que los agentes beneficiosos se ponen en suspensión uniformemente en vehículos viscosos biocompatibles no acuosos estables de fase única, en particular, los agentes beneficiosos se formulan en los vehículos acuosos a unas concentraciones de por lo menos 50 aproximadamente 0,1%, dependiendo de la potencia del agente beneficioso. Dichas formulaciones estables se pueden almacenar a la temperatura apropiada para el agente beneficioso, variando desde frío a temperatura corporal (aproximadamente 37°C) durante largos períodos de tiempo (de 1 mes a 1 año o más). En una forma de realización preferida la formulación comprende aproximadamente de 0,1% a 50% (p/p) del agente beneficioso, dependiendo de la potencia del agente beneficioso, de la duración del tratamiento, y de la tasa de liberación del sistema de administración del fármaco.

55 Dichas formulaciones resultan especialmente útiles en dispositivos de administración implantables para una administración prolongada (por ejemplo, de 1 a 12 meses o más) del agente beneficioso a temperatura corporal, preferentemente a aproximadamente 37°C. Por lo tanto, la presente invención proporciona asimismo la administración de dichas proteínas al cuerpo durante largos períodos de tiempo para permitir la administración prolongada de la proteína a unas tasas de liberación bajas de aproximadamente 0,3 a 100 µl/día, preferentemente de aproximadamente 0,3 a 4 µl/día durante un periodo de administración de aproximadamente 6 meses y preferentemente de 5 a 8 µl/día durante un periodo de administración de aproximadamente 3 meses.

60 Unos procedimientos para la elaboración de formulaciones biocompatibles no acuosas estables del agente beneficioso en un vehículo viscoso de fase única. Las formulaciones preferidas comprenden aproximadamente de 0,1 a 50% (p/p) del agente beneficioso dependiendo de la potencia del agente beneficioso, de la duración del tratamiento y de la tasa de liberación del sistema de administración.

65 Los vehículos no acuosos de fase única que contienen unos agentes beneficiosos son físicamente y químicamente estables en un amplio intervalo de temperatura durante largos períodos de tiempo. Los agentes beneficiosos en los

vehículos viscosos son asimismo físicamente y químicamente estables en un amplio intervalo de temperatura durante largos períodos de tiempo. De este modo, dichas formulaciones resultan ventajosas ya que pueden ser transportadas y almacenadas a temperaturas inferiores o superiores a la temperatura ambiente durante largos períodos de tiempo. Son asimismo adecuadas para su utilización en dispositivos de liberación implantables en los que la formulación tiene que ser estable a temperatura corporal durante largos períodos de tiempo.

Las formulaciones de la presente invención permanecen asimismo estables cuando se administran desde sistemas de administración de fármacos implantables. Los agentes beneficiosos habían demostrado que presentaban unas tasas de liberación de orden cero cuando se administran en sistemas de administración de fármacos implantables a unas tasas de liberación muy bajas durante largos períodos de tiempo.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra la estabilidad de formulaciones de hGH de la presente invención determinada a una temperatura de 37°C mediante HPLC de fase inversa.

La Figura 2 muestra la estabilidad de formulaciones de hGH de la presente invención determinada a una temperatura de 37°C mediante cromatografía por exclusión de tamaño.

La Figura 3 muestra la tasa de liberación media ($\mu\text{l/día}$) de lisozima secado por vaporización al 10% en formulaciones de la presente invención.

La Figura 4 muestra la tasa de liberación media ($\mu\text{l/día}$) de hGH secada por vaporización al 10% en un vehículo glicerol monolaurato/lactato de laurilo/polivinilpirrolidona.

La Figura 5 muestra la tasa de liberación media ($\mu\text{g/día}$) de lisozima al 10% en un vehículo de alcohol laurílico/polivinilpirrolidona.

La Figura 6 muestra la tasa de liberación media ($\mu\text{g/día}$) de lisozima al 25% en un vehículo glicerol monolaurato/lactato de laurilo/polivinilpirrolidona.

La Figura 7 muestra la tasa de liberación media ($\mu\text{g/día}$) de lisozima al 33% en un vehículo glicerol monolaurato/lactato de laurilo/polivinilpirrolidona.

La Figura 8 muestra la tasa de liberación media ($\mu\text{g/día}$) de lisozima al 45% en un vehículo glicerol monolaurato/lactato de laurilo/polivinilpirrolidona.

Descripción detallada de la invención

La presente invención ha llevado al descubrimiento inesperado de que agentes beneficiosos uniformemente en suspensión en vehículos viscosos biocompatibles no acuosos de fase única resultan en formulaciones estables que se pueden administrar a temperatura corporal durante un largo periodo de tiempo a unas tasas de liberación bajas. Las formulaciones conocidas previamente de agentes beneficiosos que son soluciones acuosas o no acuosas tamponadas que pueden o no contener excipientes no proporcionan unas formulaciones que se pueden dispensar uniformemente a temperatura corporal a unas tasas de liberación bajas durante un periodo de tiempo prolongado sin presentar cantidades inaceptables de agregación o disgregación de la formulación. Las formulaciones reivindicadas en la presente memoria estabilizan los agentes beneficiosos y se pueden almacenar a la temperatura apropiada para el agente beneficioso. Las temperaturas pueden variar de frío (sin exceder los 8°C) a temperatura corporal (aproximadamente 37°C) durante largos períodos de tiempo. Dichas formulaciones son especialmente útiles en dispositivos de administración implantables en administraciones prolongadas (por ejemplo, de 1 a 12 meses o más) del fármaco a unas tasas de liberación bajas y a temperatura corporal, preferentemente a aproximadamente 37°C.

Las formulaciones de agentes beneficiosos estándares están constituidas por soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas diluidas. La estabilidad del fármaco se consigue habitualmente mediante la variación de uno o más de los siguientes: pH, tipo de tampón, fuerza iónica, excipientes (EDTA, ácido acórbico, etc.). Para dichas formulaciones, las vías de degradación que requieren agua (hidrólisis, desamidación, racemización) no se pueden estabilizar plenamente. En la presente invención, los agentes beneficiosos formulados en vehículos viscosos biocompatibles no acuosos de fase única que contienen, por ejemplo, copolímeros en bloque de polivinilpirrolidona, vinilacetato y/o polioxietilenopoliproxipropileno demostraron ser química y físicamente estables. La viscosidad de la formulación dependerá de varios de criterios, incluyendo la potencia y la concentración del agente beneficioso y el procedimiento mediante el cual se prepara la formulación. La viscosidad de la formulación se puede seleccionar de forma que la cantidad deseada de agente beneficioso se administre durante el periodo de tiempo deseado.

La divulgación está asimismo constituida por unos vehículos viscosos biocompatibles no acuosos de fase única capaces de mantener en suspensión uniformemente unos agentes beneficiosos y unas formulaciones que contienen por lo menos un agente beneficioso uniformemente en suspensión en dicho vehículo viscoso. La divulgación está

asimismo constituida por unas formulaciones que contienen por lo menos un agente beneficioso uniformemente en suspensión en un vehículo viscoso biocompatible no acuoso de fase única, cuyas formulaciones son estables durante un periodo largo de tiempo a temperatura corporal y capaces de administrar dichos agentes beneficiosos uniformemente a unas tasas de liberación bajas. El descubrimiento consiste en la comprensión de que los vehículos

- 5 no acuosos estables mejoran la estabilidad de los agentes beneficiosos en un amplio intervalo de las condiciones de formulación incluyendo la concentración, unas temperaturas elevadas y la duración de la formulación estable, haciendo posible, de esta manera, la administración de los agentes beneficiosos en unos dispositivos implantables de larga duración que de otra forma no serían viables.

10 Definiciones

Tal como se utiliza en la presente memoria, los siguientes términos presentan los significados siguientes:

15 El término "estabilidad química" significa que se forma un porcentaje aceptable de productos de degradación producidos por vías químicas tales como oxidación, desamidación o hidrólisis. En particular, una formulación se considera químicamente estable si no se forman más de aproximadamente un 35% de productos defectuosos después de 2 meses a una temperatura de 37°C.

20 El término "estabilidad física" significa que un porcentaje aceptable de agregados (por ejemplo, dímeros, trímeros y formas más grandes) se forman por el agente beneficioso. Para la formulación (vehículo viscoso y agente beneficioso) dicho término significa que la formulación retiene estabilidad, fluidez y la capacidad de dispensar uniformemente el agente beneficioso. En particular, una formulación se considera físicamente estable si no se forman más de aproximadamente un 15% de agregados después de dos meses a una temperatura de 37°C.

25 El término "formulación estable" significa que por lo menos aproximadamente 65% del agente beneficioso química y físicamente estable permanece después de dos meses a una temperatura de 37°C (o en unas condiciones equivalentes a una temperatura elevada). Las formulaciones particularmente preferidas son las que retienen por lo menos aproximadamente 80% del agente beneficioso química y físicamente estable bajo dichas condiciones. Las formulaciones estables especialmente preferidas son las que no presentan degradación después de la esterilización 30 por irradiación (por ejemplo, radiación gamma, beta o electrones).

35 El término "agente beneficioso" hace referencia a péptidos, proteínas, nucleótidos, virus, anticuerpos, etc. que comprenden polímeros de residuos de aminoácidos o ácidos nucleicos. Dichos agentes beneficiosos son generalmente degradables en agua y generalmente estables en forma de polvo seco a temperaturas elevadas.

40 Grupos producidos sintéticamente, derivados naturales o producidos de forma recombinante están comprendidos en dicho término. El término comprende asimismo lipoproteínas y formas modificadas post-translacionalmente, por ejemplo, proteínas glicosiladas. Análogas, derivados, agonistas, antagonistas y sales farmacéuticamente aceptables o cualquiera de éstas están incluidas en dicho término. El término comprende asimismo proteínas y/o sustancias proteicas que presentan D-aminoácidos, modificados, derivados o aminoácidos que no se dan naturalmente en la configuración D o L y/o unidades peptomiméticas como parte de su estructura. El término proteína se utilizará en la presente invención. El término significa asimismo que el agente beneficioso está presente en estado sólido, por ejemplo, en polvo o cristalino.

45 El término "excipiente" hace referencia a una sustancia más o menos inerte en una formulación que se añade a modo de diluyente o vehículo o para proporcionar forma o consistencia. Los excipientes se distinguen de los solventes tales como ETOH, que se utiliza para disolver fármacos en las formulaciones. Los excipientes comprenden surfactantes no iónicos tales como polisorbatos, que se utilizan para solubilizar fármacos en formulaciones; conservantes tales como alcoholes de bencilo o metilo o propilo paraben, que se utilizan para prevenir o inhibir crecimiento microbiano; agentes de quelación; agentes de sabor y otros adyuvantes de formulaciones terapéuticamente aceptables.

50 El término "vehículo viscoso" hace referencia a un vehículo con una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 1.000 a 10.000.000 poises. El término incluye materiales newtonianos y no newtonianos. Se prefieren los vehículos con una viscosidad de aproximadamente 10.000 a 250.000 poises. Las formulaciones de la presente invención pueden expeler uniformemente agentes beneficiosos en suspensión en el vehículo viscoso desde dispositivos de administración de fármacos implantables. Las formulaciones presentan una tasa de cizallamiento a la salida de dichos dispositivos de $1 \text{ a } 1 \times 10^{-7}$ segundos recíprocos. Preferentemente una tasa de cizallamiento a la salida de 1×10^{-2} a 1×10^{-5} segundos recíprocos.

60 El término "fase única" hace referencia a un sistema homogéneo sólido, semisólido o líquido que es tanto física como químicamente uniforme hasta el final como se determina mediante Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC). El rastreo por DSC debería mostrar un pico indicativo de una fase única.

65 El término "biocompatible" hace referencia a una propiedad o característica de un vehículo viscoso para desintegrarse o romperse, durante un periodo de tiempo prolongado, en respuesta a un entorno biológico en el paciente, mediante uno o más procesos de degradación físicos o químicos, por ejemplo por acción enzimática,

oxidación o reducción, hidrólisis (proteólisis), sustitución por ejemplo intercambio de iones, o disolución mediante solubilización, emulsión o formación de micelas, y en el que después el material se absorbe por el cuerpo y el tejido circundante, o si no es disipado por ello.

5 El término "polímero" comprende poliésteres tales como APL (ácido poliláctico) [que presenta una viscosidad inherente en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 2,0 e.v.] y PLGA (ácido polilácticopoliglicólico) [que presenta una viscosidad inherente en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 2,0 i.v.], pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona (que presenta un intervalo de peso molecular de aproximadamente 2.000 a 1.000.000); esteres o éteres de alcoholes insaturados tales como acetato de vinilo, y copolímeros en bloque de polioxietileno polioxipropileno (que presentan una viscosidad elevada a 37°C) tales como Pluronic 105. Actualmente el polímero preferido es la polivinilpirrolidona.

10 El término "solvente" comprende ésteres de ácido carboxílico tales como lactato de laurilo, alcoholes polihídricos tales como glicerina, polímeros de alcoholes polihídricos tales como el polietilenglicol (que presenta un peso molecular de aproximadamente 200 a 600), ácidos grasos tales como el ácido oleico y el ácido octanoico, aceites tales como aceite de ricino, carbonato de propileno, alcohol laurílico, o ésteres de alcohol polihídrico tales como el acetato de triacetina. El preferido actualmente es el lactato de laurilo.

15 El término "surfactante" comprende ésteres y alcoholes polihídricos tales como glicerol monolaurato, aceite de ricino etoxilado, polisorbatos, ésteres o éteres de alcoholes saturados tales como lactato de miristilo (Ceraphyl 50), y copolímeros en bloque de polioxietileno polioxipropileno tales como Piuronic. Actualmente los preferidos son glicerol monolaurato y polisorbatos.

20 El término "antioxidante" hace referencia a un adyuvante farmacéuticamente aceptable para la estabilización del agente beneficioso contra degradaciones tales como la oxidación. Los antioxidantes comprenden, pero no se limitan a, tocoferol (vitamina E), ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, y galato de propilo. Un antioxidante preferido depende de la solubilidad y de la eficacia del antioxidante para proteger contra la degradación o de cambios químicos del agente beneficioso en el vehículo preferido. Actualmente el preferido es el palmitato de ascorbilo.

Preparación de las Formulaciones

25 La divulgación se refiere a unos vehículos viscosos biocompatibles no acuosos estables de fase única capaces de mantener en suspensión unos agentes beneficiosos y dispersar uniformemente dichos agentes a temperaturas corporales a unas tasas de flujo bajas durante un largo periodo de tiempo. La divulgación se refiere asimismo unas formulaciones que contienen agentes beneficiosos en suspensión uniforme en dichos vehículos viscosos biocompatibles de fase única que son estables durante periodos de tiempo prolongados a temperaturas corporales.

30 Ejemplos de agentes beneficiosos que se pueden formular utilizando la presente invención incluyen los péptidos y proteínas que presentan una actividad biológica o que se pueden utilizar para tratar una enfermedad u otro estado patológico. Incluyen, pero no se limitan a, hormona adrenocorticotrópica, angiotensina I y II, péptido atrial natriurético, bombesina, bradicinina, calcitonina, cerebelina, dinorfina N, endorfina alfa y beta, endotelina, encefalina, factor epidérmico de crecimiento, fertirelina, péptido liberador de gonadotropina folicular, galanina, glucagón, GLP-1, gonadorelina, gonadotropina, goserelina, péptido liberador de hormona de crecimiento, histrelina, hormona de crecimiento humana, insulina, interferonas, leuprolida, LHRH, motilina, nafareolina, neurotensina, oxitocina, relaxina, somatostatina, sustancia P, factor de necrosis de tumor, triptorelina, vasopresina, hormona del crecimiento, factor de crecimiento nervioso, factores de coagulación sanguínea, ribozimas y oligonucleótidos antisentido. Se pueden utilizar asimismo análogos, derivados, antagonistas, agonistas y sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores.

35 40 Los agentes beneficiosos útiles en las formulaciones y procedimientos de la presente invención se pueden utilizar en forma de una sal, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales útiles son conocidas por los expertos en la materia e incluyen sales con ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, bases inorgánicas, o bases orgánicas.

45 50 Para su utilización en la presente invención, se prefieren los agentes beneficiosos que no se disuelven fácilmente en solventes no acuosos. Un experto en la materia puede determinar fácilmente qué compuestos serán útiles en base a su solubilidad. La cantidad de agente beneficioso puede variar dependiendo de la potencia del compuesto, del estado que debe tratarse, de la solubilidad del compuesto, de la dosis y la duración de la administración previstas. (Ver, por ejemplo, Gilman *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7^a ed. (1990) y Remington, *Pharmacological Sciences*, 18^a ed. (1990)).

55 60 65 Se ha descubierto inesperadamente que utilizando un vehículo viscoso biocompatible no acuoso estable de fase única aumenta la estabilidad del agente beneficioso. Por ejemplo, tal como se ve en las Figuras 1 y 2, se descubrió que la hormona de crecimiento humana (hGH) era estable a 37°C durante más de 12 semanas en formulaciones de polivinilpirrolidona/PEG; Pluronic y glicerol monolaurato/lactato de laurilo /polivinilpirrolidona. La Figura 1 muestra los

resultados de estabilidad utilizando HPLC de fase inversa. La Figura 2 muestra los resultados de estabilidad utilizando cromatografía por exclusión de tamaño.

Generalmente, los vehículos viscosos biocompatibles no acuosos estables de fase única se pueden preparar mediante la combinación de los ingredientes secos (bajo contenido en humedad) en un recipiente seco o bajo otras condiciones de secado y mezclándolos a temperatura elevada, preferentemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 70°C, para permitir que se licuen. El vehículo líquido se deja enfriar a temperatura ambiente. Se utilizó la calorimetría diferencial de barrido para verificar que el vehículo era de fase única. El contenido en humedad final del vehículo era de <2%.

Generalmente, las formulaciones estables de la presente invención se pueden preparar mediante la combinación del vehículo y el agente beneficioso bajo condiciones secas y mezclándolos al vacío a temperatura elevada, preferentemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 70°C para dispersar el agente beneficioso uniformemente a través del vehículo. Se permite que la formulación se enfríe a temperatura ambiente.

Se ha descubierto que el secado del agente beneficioso seco antes de la formulación mejora la estabilidad de la formulación.

Se ha descubierto asimismo que la adición de antioxidantes, tales como tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butirato y galato propilo reduce la formación de productos de degradación (por ejemplo, intermedios químicos inestables) durante la esterilización.

Metodología

Se ha descubierto en la presente memoria que se pueden preparar las formulaciones no acuosas estables de agentes beneficiosos utilizando vehículos viscosos mediante la combinación de los ingredientes para el vehículo viscoso bajo unas condiciones secas y mezclándolos a temperatura elevada para permitir que se licuen y formar una fase única. Una vez que se ha formado un vehículo viscoso de fase única, se deja que el vehículo se enfríe a temperatura ambiente. Se añade el agente beneficioso mezclándolo a temperatura elevada al vacío para dispersarlo uniformemente en el vehículo viscoso.

Se ha probado en la presente invención la estabilidad de dichas formulaciones de agentes beneficiosos, por ejemplo formulaciones de hGH, sometiéndolos a pruebas de envejecimiento acelerado. Los resultados muestran que dichas formulaciones permanecieron estables durante largos períodos de tiempo.

Se ha probado en la presente invención la estabilidad de dichas formulaciones de agentes beneficiosos, por ejemplo la hormona de crecimiento humana y lisozima, mediante la suspensión en una variedad de vehículos viscosos no acuosos de fase única según la presente invención, sometiéndolos después a envejecimiento acelerado a temperaturas elevadas. Se midió la estabilidad de las formulaciones. Los resultados de estos estudios demostraron que estas formulaciones son estables en condiciones que se aproximan o superan al almacenamiento durante un año a una temperatura de 37°C.

Se ha probado asimismo en la presente invención la estabilidad de las formulaciones de agentes beneficiosos preparadas tal como se describe en el presente documento después de 2,5 megarads de irradiación gamma. Los resultados muestran que dichas formulaciones se mantuvieron física y químicamente estables después de dicha irradiación.

Procedimientos

Los siguientes procedimientos se utilizaron para realizar los estudios en los Ejemplos que siguen.

1. Elaboración de proteína en polvo.

Hormona de crecimiento humana (obtenida por ejemplo, de BresaGen Limited, Adelaida, Australia)

Se reconstituyó el agente activo en agua desionizada. La solución que contenía el agente activo se intercambió de tampón utilizando una membrana de Ultrafiltración Amicon Diaflo® (corte de peso molecular 10.000).

La solución del agente activo diafiltrada se secó por vaporización utilizando un minisecador vaporizador Yamato. Se recogió el polvo en un recipiente recolector a través de una trampa de ciclona. Toda la manipulación del polvo secado por vaporización se llevó a cabo en una caja seca vaciada con nitrógeno. El polvo generado se analizó para el tamaño de partículas y la distribución, el contenido en humedad, el contenido en proteínas y la estabilidad mediante cromatografía por exclusión de tamaño y de fase inversa.

Es sabido que la conformación de algunas proteínas se puede estabilizar mediante la adición de un azúcar (tal como sacarosa o manitol) o un poliol (tal como etilenglicol, glicerol, glucosa y dextrano).

2. Elaboración de los Vehículos Viscosos

- 5 Se ha descubierto en la presente invención que los vehículos viscosos biocompatibles estables de fase única se
 pueden elaborar mediante la combinación de los ingredientes y mezclándolos a temperaturas elevadas para permitir
 que se licuen y formen una fase única. Una calorimetría diferencial de barrido mostró un pico, indicativo de una fase
 única.
- 10 La mezcla se completó al vacío para extraer las burbujas de aire atrapadas producidas por los polvos. El mezclador
 fue un mezclador de hoja de doble hélice (D.I.T.) que funciona a una velocidad de aproximadamente 40 rpm. Se
 pueden utilizar velocidades superiores pero no son necesarias.
- 15 Si se elabora un vehículo viscoso de tres componentes, la porción de solvente del vehículo se añade al recipiente de
 calentamiento del mezclador primero, seguido del surfactante. El polímero se añadió al final y se mezclaron los
 ingredientes hasta que se obtuvo una solución (fase única). Se aplicó vacío durante la mezcla para extraer las
 burbujas de aire. La solución se dispensó del recipiente todavía a temperatura elevada y se dejó enfriar a
 temperatura ambiente. Al enfriarse, el vehículo presentaba una viscosidad aumentada. Utilizando el mismo
 procedimiento se elaboraron geles de dos componentes y de un único componente.

20 3. Elaboración de las formulaciones del agente beneficioso

- Para preparar la formulación, se calentó el vehículo viscoso de fase única y a continuación se mezcló al vacío con
 una cantidad pesada del agente beneficioso. El agente beneficioso y el vehículo viscoso de fase única se mezclaron
 de la misma manera mientras se elaboraba el vehículo, utilizando un mezclador de hoja de doble hélice (u otro
 mezclador similar). La velocidad de la mezcla se situaba entre 40 y 120 rpm durante aproximadamente 15 minutos o
 hasta que se obtuvo una dispersión uniforme. La mezcla resultante se extrajo del mezclador, se selló en un
 recipiente seco y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

30 4. Elaboración de los depósitos

- Se llenaron los depósitos de los dispositivos de administración de fármacos implantables (como se ha dado a
 conocer en la solicitud de patente US nº de serie 08/595.761) con la formulación de hGH apropiada. La formulación
 se llenó en unos depósitos de titanio con un tapón polímero bloqueando cada extremo. Después se selló el
 depósito llenado en una bolsa de poifoil y se colocó en un horno de prueba de estabilidad. Debería destacarse que
 las formulaciones en los depósitos de dichos dispositivos están completamente aisladas del entorno exterior.

5. HPLC de Fase Inversa (RP-HPLC)

- 40 Se probaron todas las muestras estables de hGH para el contenido en proteínas y para la estabilidad química
 mediante cromatografía de fase inversa (RP-HPLC). Los análisis se realizaron con un sistema Hewlett Packard HP-
 1090 con un automuestreo refrigerado (4°C). Las condiciones cromatográficas utilizadas se describen a
 continuación.

45 TABLA 1
Condiciones Cromatográficas de RP-HPLC

Descripción	Parámetro		
Columna	J.T. Baker-C18, 4,6x250mm		
Velocidad del Flujo	1,0 ml/min		
Detección	214 nm		
Fase Móvil	A: 0,1% TFA en agua B: 0,1% TFA en acetonitrilo		
Gradiente	0	65	35
	5	50	50
	45	35	65
	50	30	70
	55	65	35

- 55 Se preparó una solución estándar de referencia de hGH y se calculó su contenido en proteínas mediante la medición
 de la absorción a 280 nm. Se analizaron por duplicado las tres diluciones de dicha solución, que representan el 80%,
 el 100% y el 120% de la concentración esperada de hGH en las muestras al principio y al final de cada análisis para
 calcular el contenido total en proteínas de las muestras.

6. Cromatografía por Exclusión de Tamaño (SEC)

Se probaron todas las muestras de hGH estables para el contenido en proteínas y para los productos de degradación de alto peso molecular mediante cromatografía por exclusión de tamaño. Los análisis se realizaron en un sistema Hewlett Packard HP-1090 con un sistema de automuestreo refrigerado (4°C). Las condiciones chromatográficas utilizadas se describen a continuación.

TABLA 2 Condiciones Cromatográficas de SEC

Descripción	Parámetro
Columna	TSK-2000SWXL
Velocidad de Flujo	0,5 ml/min
Detección	214 nm
Fase Móvil	fosfato sódico 25 mM, cloruro sódico100 mM, pH 7,0

15 Se preparó una solución estándar de referencia de hGH y se calculó su contenido en proteínas mediante la medición de la absorción a 280nm. Se analizaron por duplicado las tres diluciones de dicha solución, que representan el 80%, el 100% y el 120% de la concentración esperada de hGH en las muestras al principio y al final de cada análisis para calcular el contenido total en proteínas de las muestras. La cantidad de productos de degradación de alto peso molecular se calculó mediante la normalización del área.

20 La presente invención se ilustra a partir de los siguientes ejemplos no limitativos del alcance de la presente invención. La invención es tal como se define en las reivindicaciones. Otras formulaciones son proporcionadas únicamente como referencia.

25 **Ejemplo 1****Preparación de Vehículos Viscosos No Acuosos de Fase Única**

30 Los vehículos viscosos no acuosos de fase única se pueden preparar tal como sigue y son representados en la tabla a continuación.

A. Se disolvió glicerol monolaurato (Danisco Ingredients, New Century, Kansas) (25g) en lactato de laurilo (35g) (ISP Van Dyk Inc, Belleville, NJ) a una temperatura de 65°C. Se añadió polivinilpirrolidona C30 (40g) (BASF, Mount Olive, NJ) y la mezcla se batió a aproximadamente 40 rpm en un mezclador de hoja de doble hélice (D.I.T.) hasta que se consiguió una fase única. Se extrajeron las burbujas de aire atrapadas mediante la aplicación de vacío a la cámara de mezclado. El vehículo de fase única se extrajo del mezclador y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

B. Se disolvió glicerol monolaurato (Danisco Ingredients, New Century, Kansas) (25g) en lactato de laurilo (35g) (ISP Van Dyk Inc, Belleville, NJ) a una temperatura de 65°C. Se añadió polivinilpirrolidona C17 (40g) (BASF, Mount Olive, NJ) y la mezcla se batió a aproximadamente 40 rpm en un mezclador de hoja de doble hélice (D.I.T.) hasta que se consiguió una fase única. Se extrajeron las burbujas de aire atrapadas mediante la aplicación de vacío a la cámara de mezclado. El vehículo de fase única se extrajo del mezclador y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

C. Se disolvió polivinilpirrolidona C30 (50g) (BASF, Mount Olive, NJ) en polietilenglicol 400 (50g) (Union Carbide) a aproximadamente 65°C hasta que se formó una solución de fase única. El vehículo de fase única se extrajo del mezclador y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

D. Se disolvió polivinilpirrolidona C17 (50g) (BASF, Mount Olive, NJ) en polietilenglicol 400 (Union Carbide) (50g) a aproximadamente 65°C hasta que se formó una solución de fase única. El vehículo de fase única se extrajo del mezclador y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

E. Se disolvió polivinilpirrolidona C17 (50g) (BASF, Mount Olive, NJ) en aceite de ricino (50g) (Spectrum, Gardena, CA) a aproximadamente 65°C hasta que se formó una solución de fase única. El vehículo de fase única se extrajo del mezclador y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

F. Se disolvió polivinilpirrolidona C17 (50g) (BASF, Mount Olive, NJ) en ácido octanóico (50g) (Spectrum, Gardena, CA) a aproximadamente 65°C hasta que se formó una solución de fase única. El vehículo de fase única se extrajo del mezclador y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

G. Se disolvió polivinilpirrolidona C17 (50g) (BASF, Mount Olive, NJ) en ácido oléico (Spectrum, Gardena, CA) (50g) a aproximadamente 65°C hasta que se formó una solución de fase única. El vehículo de fase única se extrajo del mezclador y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

H. Se disolvió polivinilpirrolidona C17 (35%) (BASF, Mount Olive, NJ) en glicerina (65%) (Baker, NJ) a aproximadamente 65°C hasta que se formó una solución de fase única. El vehículo de fase única se extrajo del mezclador y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

- 5 I. Se disolvió cremephor EL (5%) (aceite de ricino etoxilado) (BASF, Mount Olive, NJ) en aceite de ricino (70%), (Spectrum, Gardena, CA) y se añadió polivinilpirrolidona C17 (25%) (BASF, Mount Olive, NJ) y se disolvió mezclando a aproximadamente 40 rpm para formar un vehículo de fase única. El vehículo de fase única se extrajo del mezclador y se dejó enfriar a temperatura ambiente.
- 10 J. Se calentó piurónico 105 (BASF, Mount Olive, NJ) a aproximadamente 65°C mediante mezcla hasta que se fundió. El vehículo de fase única se extrajo del mezclador y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

TABLA 3 PROPORCIÓN DE LOS COMPONENTES

	15 Polímero	Componente surfactante	Solvente	Proporción	Viscosidad a una Tasa de cizallamiento baja (Poise)
	PVP	GML	LL	53:5:42	25.000
20	PVP	GML	LL	55:10:35	50.000
	PVP	GML	LL	50:15:35	7.000
	PVP	—	LA	60:40	
	PVP	cerafilo 50	LA	60:10:30	
	PVP	—	ácido oleico	50:50	30.000
25	PVP	—	ácido octanoico	55:45	7.000
	PVP	polisorbato 80	—	50:50	
	PVP	—	PEG 400	50:50	
	PVP	aceite de ricino	—	50:50	
30		pluronico 105	—	100	1.000.000
	PVP	—	glicerina	50:50	5.000

en la que:

GML: glicerol monolaurato

LL: lactato de laurilo

PVP: polivinilpirrolidona C30

LA: alcohol laurílico

PEG: polietilenglicol 400

Ejemplo 2

40 *Elaboración de hGH*

A. Preparación mediante secado por vaporización.

45 Se reconstituyó la hGH liofilizada (BresaGen Limited, Adelaida, Australia) en 150 ml de agua desionizada. Dicha solución de partida contenía 1050mg de hGH. Se realizó el intercambio de tampón utilizando una membrana de Ultrafiltración Amicon Diaflo® (corte de peso molecular 10.000). La célula de ultrafiltración se conectó a una depósito auxiliar que contenía tampón fosfato a 5mM (pH7). El volumen del fluido de la célula, así como la concentración de hGH, permaneció constante mientras los excipientes eran sustituidos por el tampón de fosfato.

50 La solución de proteína diafiltrada (concentración de proteína en la solución de aproximadamente el 2%) se secó por vaporización utilizando un minisecador por vaporización Yamato. Las constantes del secador por vaporización fueron tal como se muestra a continuación: presión de aspiración ajustada constantemente a 1,3 kg/cm², temperatura al inicio 120°C, velocidad de flujo de la solución 2,5 (aproximadamente 3 ml/min). Se recogió el polvo en un recipiente de recolección a través de una trampa de ciclona. Toda la manipulación del polvo secado por vaporización se realizó en una caja seca vaciada con nitrógeno (% RH: 1-4%). El contenido de agua de los vehículos en suspensión se muestra en la tabla siguiente.

TABLA 4 CONTENIDO DE AGUA DE LOS VEHÍCULOS EN SUSPENSIÓN

	Vehículo	Contenido de agua del vehículo a T 0% p/p	Contenido de agua del vehículo en 12 semanas a 37°C p/p
60	Plurónico 105	0,25	0,4
	GML/LL/PVP	1,5	1,3
	PVP/PEG	2,0	2,0

En la que:

65 GML: glicerol monolaurato

LL: lactato de laurilo
 PVP: polivinilpirrolidona C30
 PEG: polietilenglicol 400

5 **Ejemplo 3**

Preparación de la formulación de hGH

10 Se pesó una porción (9g) del vehículo viscoso de fase única y se calentó a 60°C. Se añadió la hGH (1g) (BresaGen Limited, Adelaide, Australia) al vehículo y se mezcló durante 15 minutos. La mezcla se completó al vacío para extraer las burbujas de aire añadidas por el polvo.

15 Se pesaron aproximadamente 10 mg del polvo hGH secado por vaporización (el contenido de hGH en el polvo se volvió a calcular sobre la base de los contenidos de agua y sal determinados) y se mezclaron con 100 µl del vehículo a 55-65°C (3 muestras para cada vehículo). Se tuvo un cuidado especial durante la mezcla del polvo en el vehículo de suspensión para conseguir la máxima dispersión uniforme de las partículas en el vehículo. Todas las etapas se realizaron en un recipiente seco.

20 La suspensión resultante se disolvió con 10 ml de tampón de tasa de liberación y se analizaron cromatografía por exclusión de tamaño y de fase inversa. Se utilizó un polvo de hGH secado por vaporización como control.

TABLA 5 ESTABILIDAD DE LAS SUSPENSIONES DE hGH A 37°C MEDIDA MEDIANTE CROMATOGRAFÍA POR EXCLUSIÓN DE TAMAÑO

Tiempo Semanas	Secado por vaporización -80°C % LS	Suspensión PVP/PEG 400 % LS	Suspensión GML/LL/PVP % LS	Suspensión Pluronic 105 % LS
0	96±1	88±6	92±2	87±7
1	99±8	81±2	94±3	93±3
2	99±3	83±1	97±1	94±1
3	97±1	84±2	95±2	95±3
4	95±2	82±8	94±4	93±5
7	95±4	76±3	93±4	88±2
12	97±4	79±3	97±1	95±6

25 Cada punto de datos representa la media ± la desviación estándar relativa de tres muestras individuales tomadas de tres viales separados.

TABLA 6 ESTABILIDAD DE LAS SUSPENSIONES DE hGH A 37°C MEDIDA MEDIANTE CROMATOGRAFÍA DE FASE INVERSA

Tiempo Semanas	Secado por vaporización -80°C % LS	Suspensión PVP/PEG 400 % LS	Suspensión GML/LL/PVP % LS	Suspensión Pluronic 105 % LS
0	104±1	99±3	99±2	89±7
1	104±8	78±2	98±3	96±6
2	104±4	73±3	95±1	96±1
3	104±2	78±4	97±3	97±4
4	100±2	74±10	93±4	96±4
7	108±5	72±4	96±2	94±2
9	102±3	66±3	92±3	93±2
12	101±2	66±1	89±2	92±5

35 Cada punto de datos representa la media ± la desviación estándar relativa de tres muestras individuales tomadas de tres viales separados.

Ejemplo 4

Elaboración de perfiles de tasas de liberación de los depósitos

40 Los sistemas de depósitos de titanio de los dispositivos de liberación de fármacos implantables (como se ha dado a conocer en la solicitud de patente US nº de serie 08/595.761) se ensamblaron con un motor osmótico, un pistón y una membrana controladora de la velocidad. Los depósitos se llenaron con la cantidad apropiada de de la formulación del vehículo viscoso y se taparon con un tapón de flujo. Los sistemas se pusieron en un baño caliente a 37°C y se permitió la liberación de formulación durante un periodo de tiempo prolongado. Se tomaron muestras del material liberado dos veces por semana. Los ensayos del material liberado se completaron utilizando HPLC de fase

inversa. Las concentraciones resultantes de agente beneficioso de cada sistema se transformaron a cantidades liberadas por día. Se descubrió que el agente beneficioso presentaba una liberación del sistema de liberación de fármacos implantables de orden cero. Tal como se muestra en la figura 3 hasta la figura 8.

5 **Ejemplo 5**

Estabilidad de hGH en formulaciones de vehículos viscosos no acuosos

10 Se prepararon las formulaciones de hGH al 10% p/p en vehículo tal como se ha descrito anteriormente y se colocaron en viales. Las formulaciones se sometieron a envejecimiento acelerado mediante su almacenamiento a temperaturas elevadas y en tiempos que se muestran en la tabla siguiente en un horno de temperatura controlada.

TABLA 7

Vehículo	Tiempo (horas)	Temperatura	% LS por SEC	% LS por RP-HPLC
Pluronic 105	0	50°C	98±3	101±3
Pluronic 105	1	50°C	98±3	101±4
Pluronic 105	2	50°C	100±1	102±3
Pluronic 105	4	50°C	101±3	105±3
GML/LL/PVP	0	65°C	99±3	101±3
GML/LL/PVP	1	65°C	93±6	97±6
GML/LL/PVP	2	65°C	91±5	95±5
GML/LL/PVP	4	65°C	95±3	98±3

15 Cada punto de datos representa la media ± la desviación estándar relativa de tres muestras individuales tomadas de tres viales separados.

20 Los resultados, presentados en la tabla siguiente, demuestran que estas formulaciones fueron capaces de mantener la estabilidad de hGH en cada caso. En cada caso se retuvo por lo menos un 70% de hGH.

TABLA 8 RECUPERACIÓN DE hGH DE LAS SUSPENSIONES NO ACUOSAS

Vehículo	% LS por RP-HPLC	% LS por HPLC por exclusión de tamaño
PVP/PEG 400	99±3%	88±6%
GML/LL/PVP	99±2%	92±2%
Pluronic 105	89±7%	87±7%

25 Cada punto de datos representa la media ± la desviación estándar relativa de tres muestras individuales tomadas de tres viales separados.

%LS o % concentración de trazador = (contenido proteico medido + contenido proteico teórico) x 100%

30 Las modificaciones de modos descritos anteriormente de poner en práctica las distintas formas de realización de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la materia siguiendo las enseñanzas de la presente invención tal como se describen en la presente memoria. Los ejemplos descritos anteriormente no son limitativos sino únicamente ejemplificativos de la presente invención, cuyo alcance se define mediante las reivindicaciones siguientes.

35

REIVINDICACIONES

5 1. Dispositivo de administración de fármaco implantable, que comprende un depósito que contiene una formulación de un vehículo viscoso biocompatible no acuoso de fase única que puede mantener en suspensión un agente beneficioso y distribuir de manera homogénea el agente beneficioso durante un periodo de tiempo prolongado a temperatura corporal, comprendiendo dicho vehículo por lo menos dos componentes, en el que los componentes comprenden solvente y polímero, en el que el solvente es seleccionado de entre el grupo constituido por ésteres de ácido carboxílico y alcohol laurílico, y el polímero es la polivinilpirrolidona, y en el que el vehículo comprende opcionalmente surfactante, en el que si se encuentra presente el surfactante es seleccionado de entre el grupo que

10 consiste en ésteres de alcoholes polihídricos, aceite de ricino etoxilado, polisorbatos, ésteres o éteres de alcoholes saturados, y copolímeros en bloque de polioxietileno polioxipropileno, en el que el vehículo presenta una viscosidad entre 1.000 y 25.000 Pa.s (10.000 y 250.000 poise) a 37°C, y

15 un agente beneficioso suspendido de manera uniforme en el interior del vehículo biocompatible no acuoso de fase única, en el que el agente beneficioso es una proteína;

en el que la formulación en el depósito del dispositivo está aislada completamente del ambiente exterior;

20 en el que el dispositivo de administración de fármaco implantable proporciona un flujo del vehículo que comprende el agente beneficioso del dispositivo al cuerpo de entre 0,3 y 100 µl/día durante 1 a 12 meses o durante más tiempo.

25 2. Dispositivo de administración según la reivindicación 1, en el que el éster de ácido carboxílico es el lactato de laurilo.

30 3. Dispositivo de administración según la reivindicación 1, en el que el vehículo comprende tres componentes seleccionados de entre el grupo que consiste en solvente, surfactante y polímero y en el que el polímero es la polivinilpirrolidona, el surfactante es el glicerol monolaurato, y el solvente es el lactato de laurilo.

35 4. Dispositivo de administración según la reivindicación 1, en el que el vehículo comprende tres componentes seleccionados de entre el grupo que consiste en solvente, surfactante y polímero y en el que el polímero es la polivinilpirrolidona, el surfactante es el polisorbato, y el solvente es el lactato de laurilo.

40 5. Dispositivo de administración según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el vehículo comprende un antioxidante.

6. Dispositivo de administración según la reivindicación 5, en el que dicho antioxidante es seleccionado de entre el grupo constituido por tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado y galato de propilo.

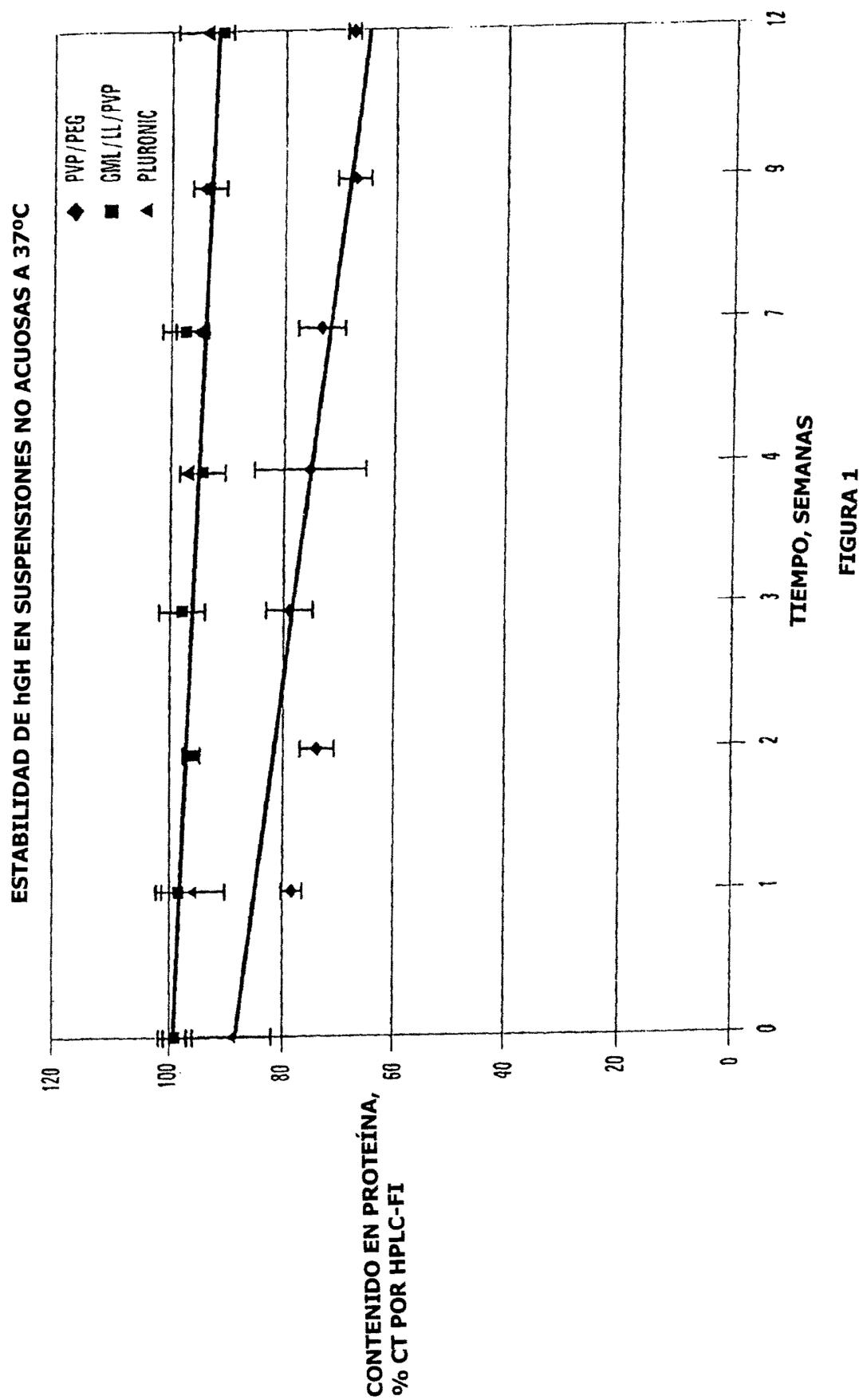


FIGURA 1

ESTABILIDAD DE hGH EN SUSPENSIONES NO ACUOSAS A 37°C

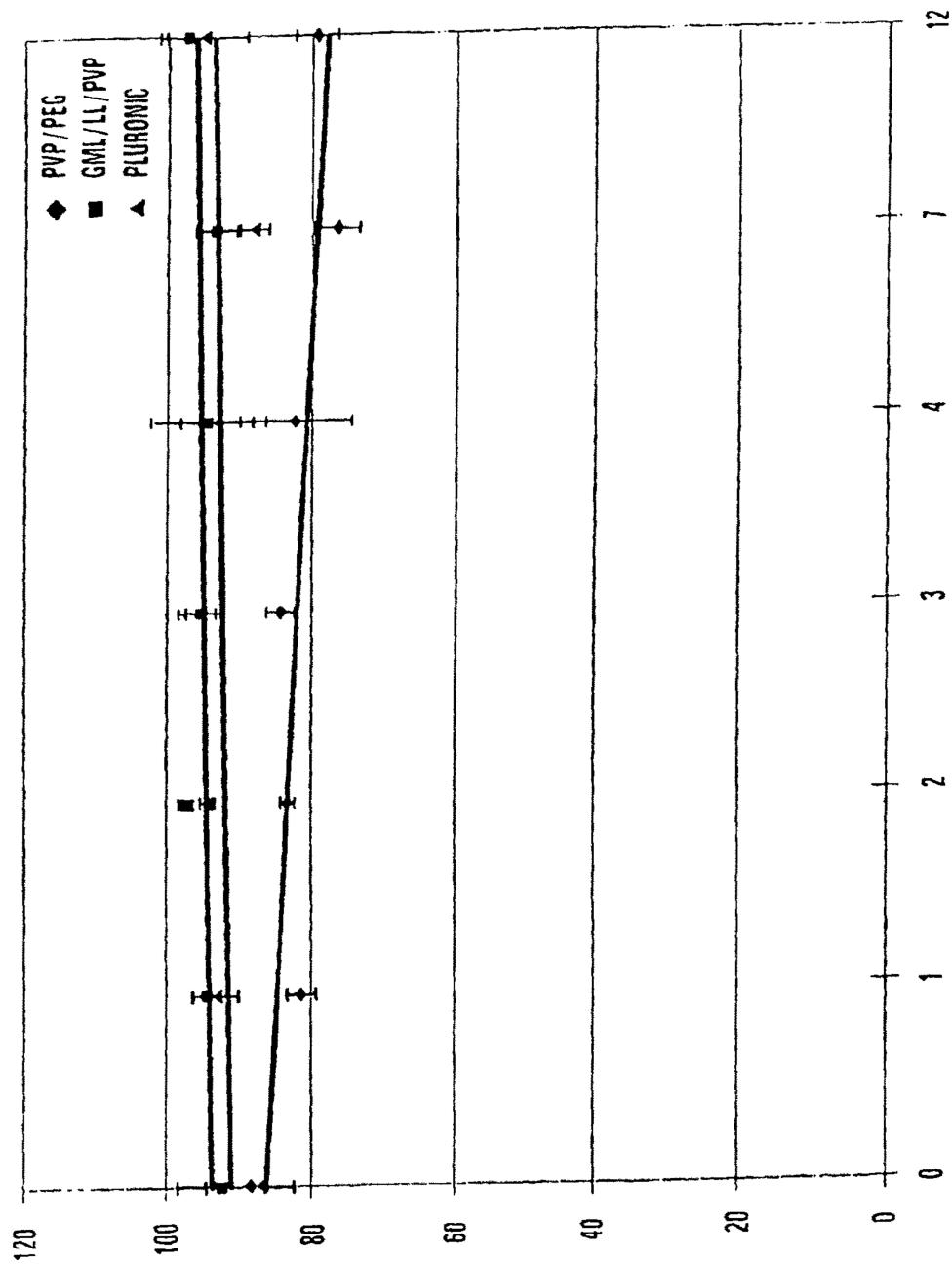


FIGURA 2

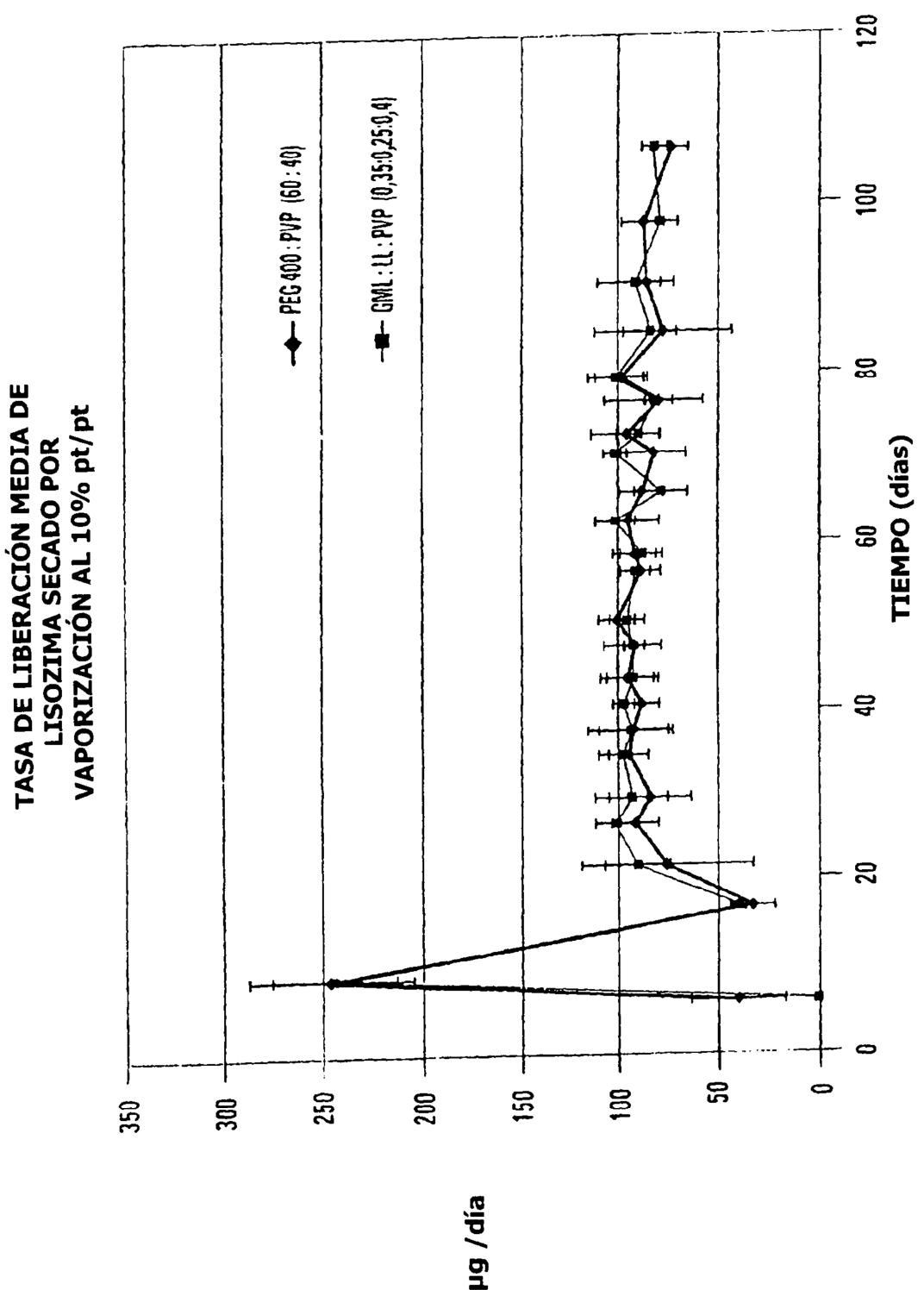


FIGURA 3

SISTEMAS IN VITRO, PRE-ESTUDIO EN RATA
TASA DE LIBERACIÓN MEDIA ($\mu\text{g} / \text{día}$)

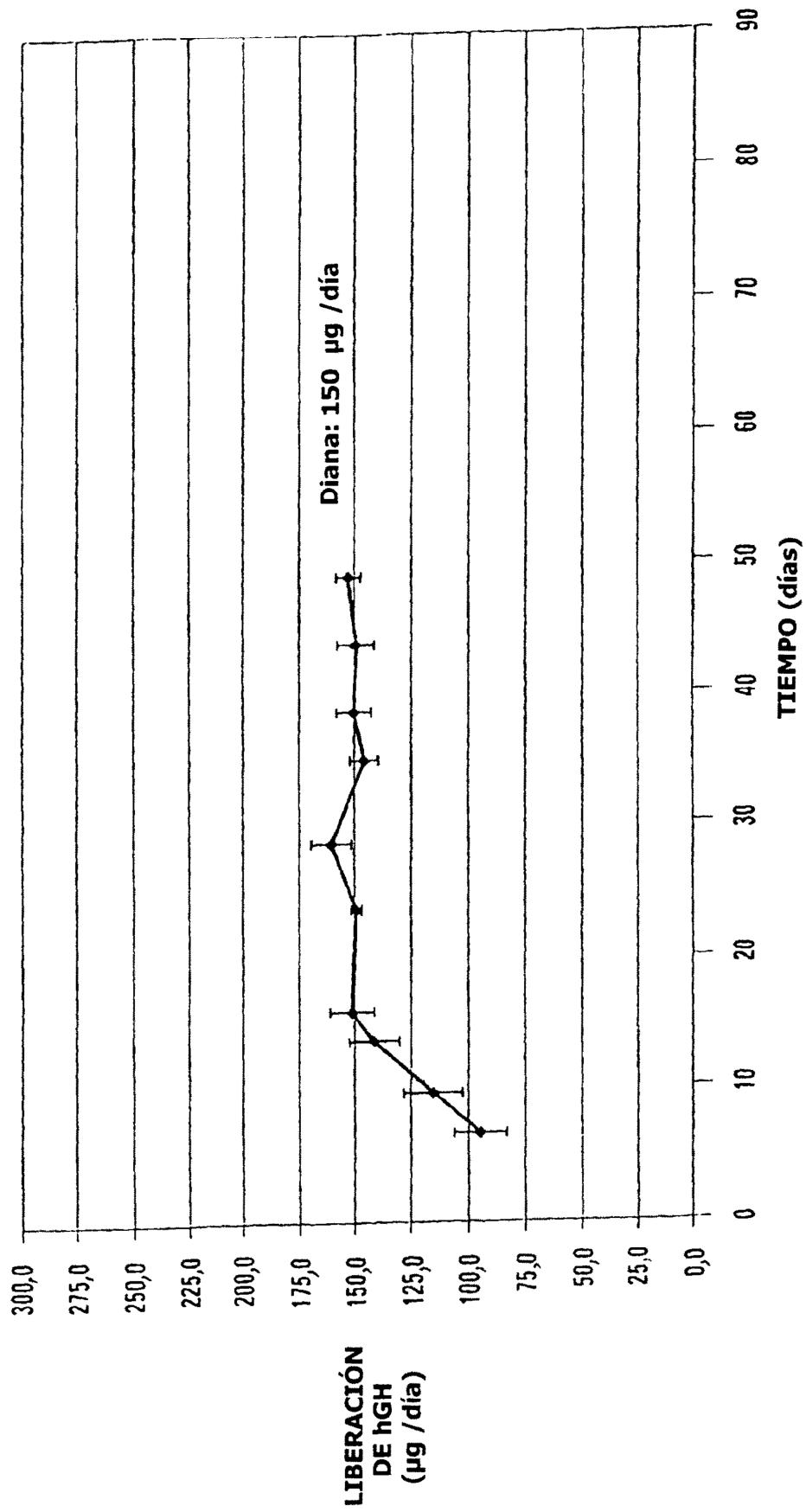


FIGURA 4

PERFIL DE TASA DE LIBERACIÓN MEDIA PARA LISOZIMA AL 10%
EN LA/PVP (40/60) DIANA: 150 μg /día

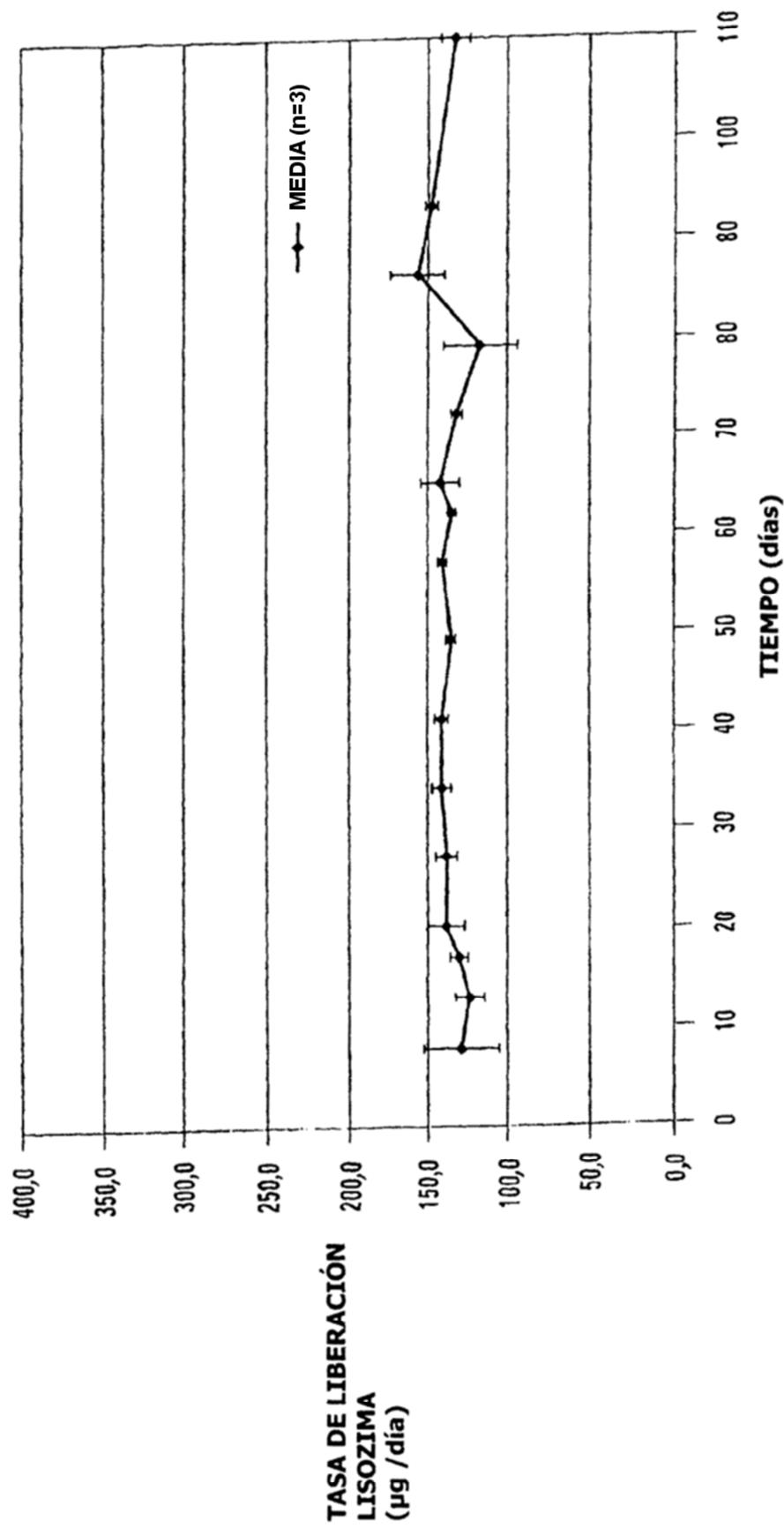


FIGURA 5

**TASA DE LIBERACIÓN DE PARTÍCULAS CARGADAS AL 25%
EN UN VEHÍCULO GML:LL:PVP ($\mu\text{g} / \text{día}$) n=5**

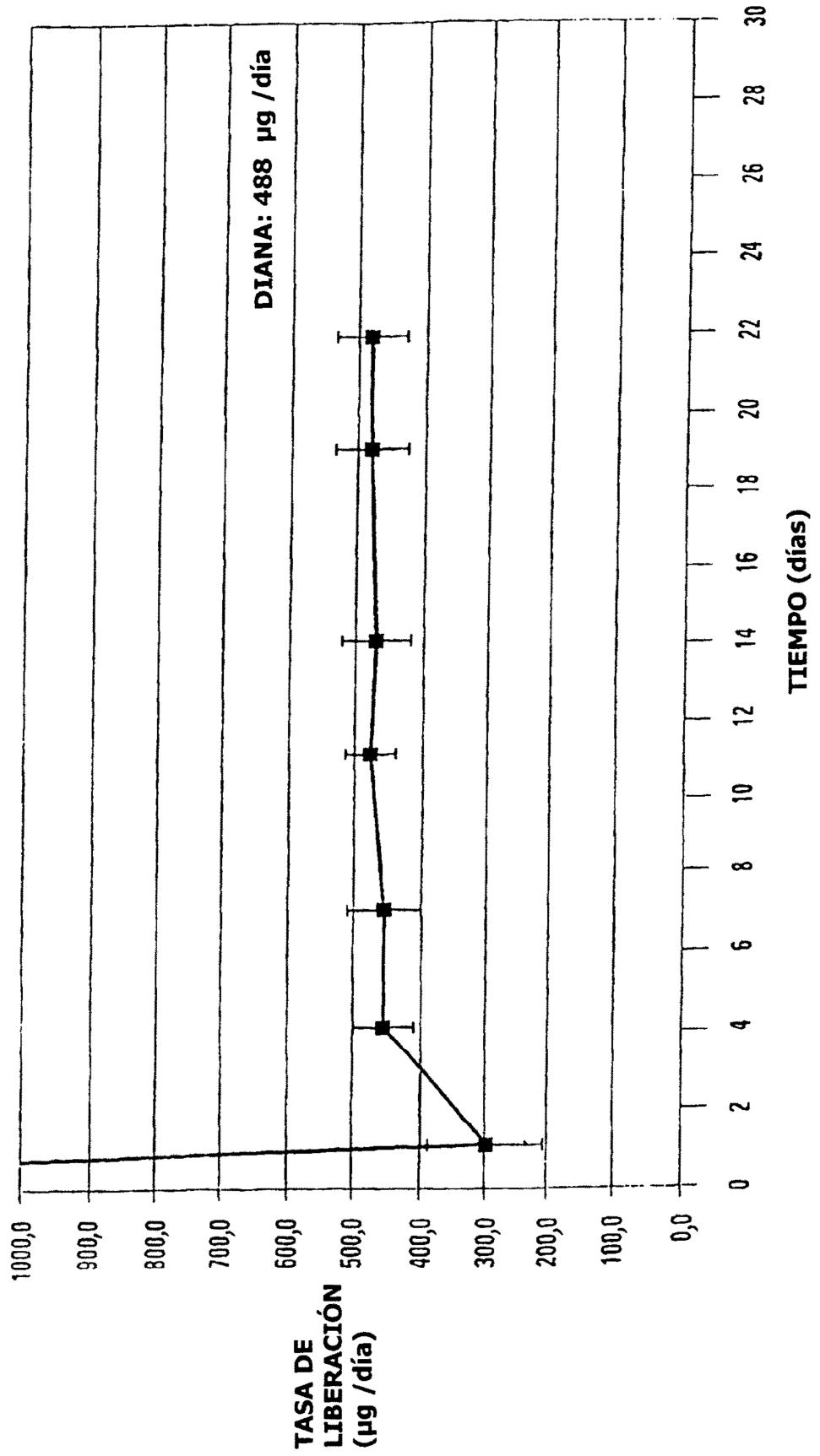


FIGURA 6

TASA DE LIBERACIÓN VEHÍCULO GML:LL:PVP CARGADO
AL 33% DE PARTÍCULAS ($\mu\text{g}/\text{día}$) n= 4

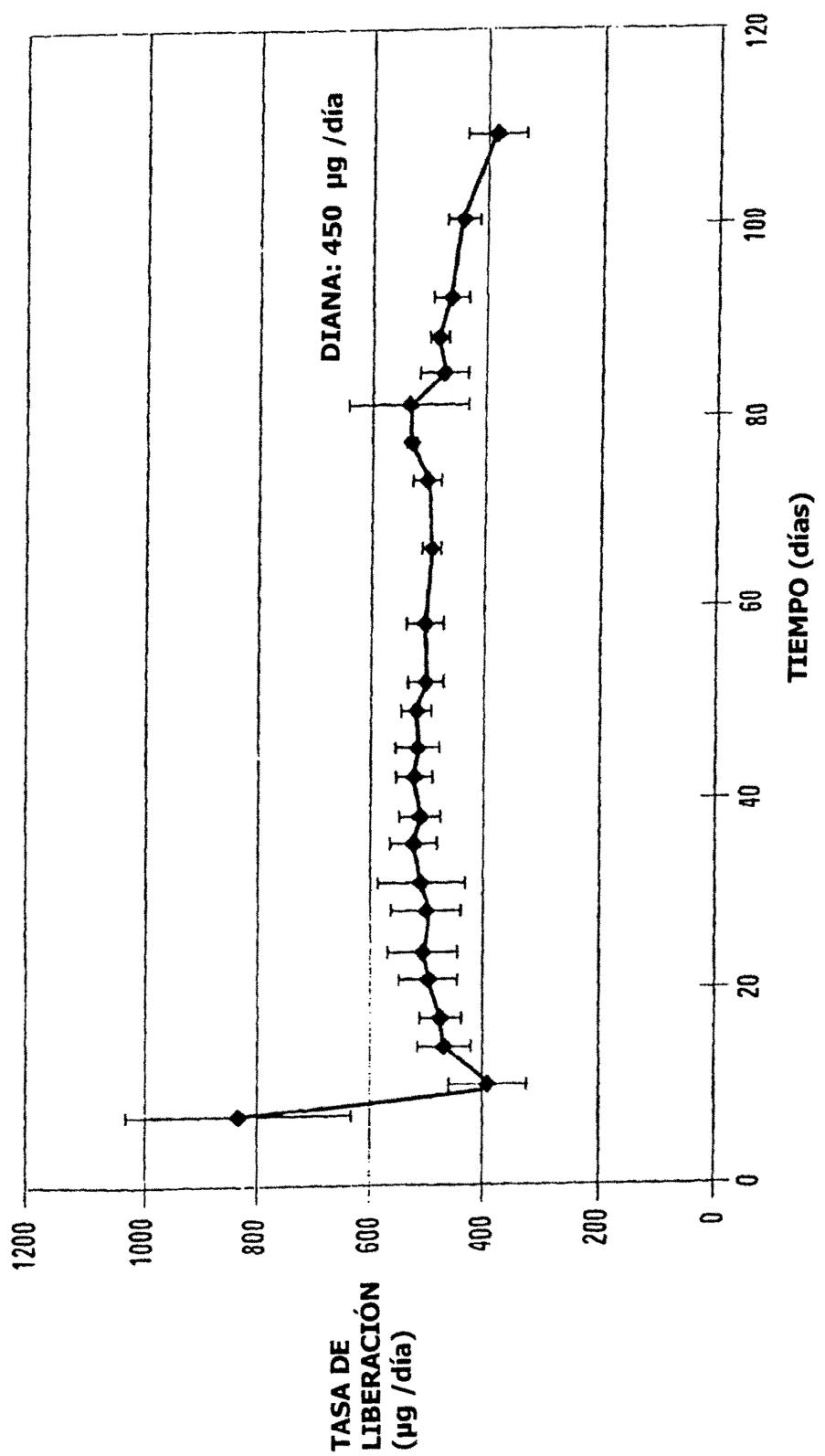
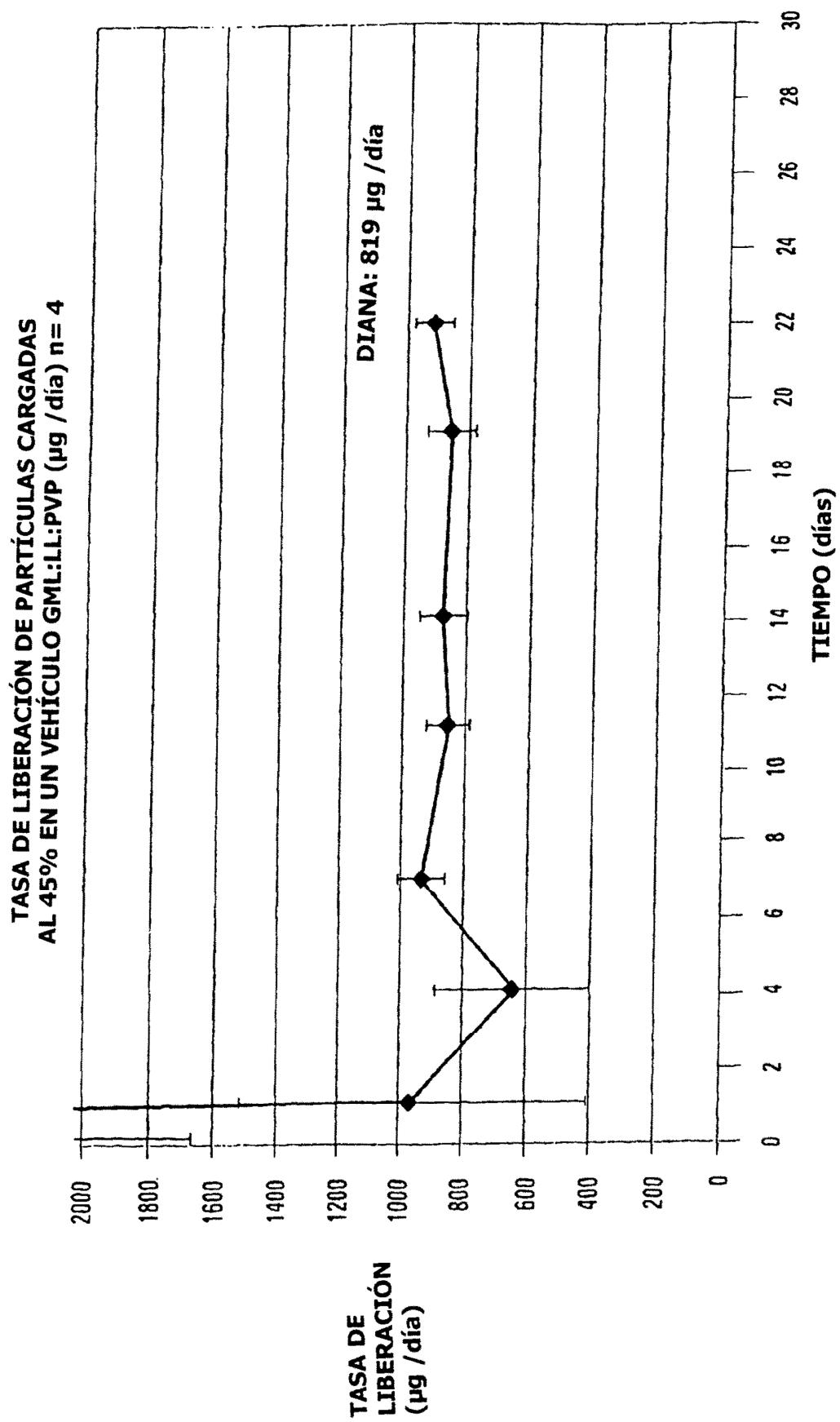


FIGURA 7

**FIGURA 8**