



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 312 606**

51 Int. Cl.:
A61F 2/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02757559 .6**

96 Fecha de presentación : **29.08.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1435874**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.2004**

54 Título: **Dispositivos implantables para el tratamiento del dolor mediante la liberación de fentanilo y congéneres de fentanilo.**

30 Prioridad: **17.09.2001 US 323406 P**
03.05.2002 US 377541 P
27.06.2002 US 188325

73 Titular/es: **Durect Corporation**
10240 Bubb Road
Cupertino, California 95014, US

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

72 Inventor/es: **Johnson, Randolph, Mellus;**
Theeuwes, Felix;
Brown, James, E.;
Culwell, John;
Filice, James A.;
Gillis, Edward, M.;
Wickman, Peter;
Yum, Su, Il;
Poutiatine, Andrew y
Dinka, John

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 312 606 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivos implantables para el tratamiento del dolor mediante la liberación de fentanilo y congéneres de fentanilo.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a dispositivos para el tratamiento del dolor. Particularmente, la presente invención se refiere a un dispositivo implantado de liberación de fármacos utilizado para liberar un potente fármaco analgésico durante un periodo de tiempo prolongado.

Antecedentes de la invención

Se utilizan muchos medicamentos para el tratamiento del dolor, variando desde compuestos sin receta médica muy conocidos, tales como la aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno y otros compuestos antiinflamatorios no esteroideos hasta compuestos químicos recientemente desarrollados, tales como los compuestos inhibidores de la ciclooxigenasa II. Los opiáceos en diversas formas, incluyendo opio, heroína y morfina, que derivan de la amapola del opio, tienen propiedades analgésicas muy potentes. Los opiáceos se han utilizado ampliamente para la anestesia, así como para el tratamiento del dolor, especialmente cuando el dolor es muy agudo. Además de estos opiáceos naturales, se han sintetizado muchos opiáceos sintéticos incluyendo metadona, fentanilo y congéneres de fentanilo, tales como sufentanilo, alfentanilo, lofentanilo, carfentanilo y remifentanilo, etc. Entre los opiáceos, la morfina es aún el fármaco de elección para el tratamiento del dolor, como mínimo en parte, debido a su bajo coste, la capacidad del fármaco para proporcionar alivio por el dolor de una serie de orígenes y la amplia experiencia con este fármaco. A pesar de sus ventajas terapéuticas y la amplia experiencia con el fármaco, muchos expertos en el tratamiento del dolor creen que la morfina y otros opiáceos se recetan para pacientes que requieren de una terapia del dolor a largo plazo.

Una razón para la prescripción médica es el riesgo de los efectos secundarios con la administración a largo plazo de opiáceos en general, tales como el desarrollo de tolerancia al opiáceo, dependencia, estreñimiento y/u otros efectos secundarios indeseables (véase, por ejemplo, Moulin *et al.*, 1992 Can Med. Assoc. J. 146: 891-897). Los pacientes que desarrollan tolerancia a opiáceos requieren mayores dosis para conseguir un efecto analgésico satisfactorio y tienen el riesgo de desarrollar más efectos secundarios adicionales tales como depresión respiratoria, que pueden ser mortales. La dependencia física, que está relacionada con factores, tales como la dosis administrada y la longitud del periodo de administración, en general sólo se pueden resolver mediante la administración discontinua de opiáceos, que, a su vez, dan lugar a la aparición de síntomas de abstinencia fuertemente dolorosos. Entre otros efectos secundarios que pueden estar asociados con la administración de opiáceos incluyen reflejo tusígeno reducido, espasmos bronquiales, náuseas, vómitos, vasodilatación periférica, hipotensión ortostática, impacto vagal en el corazón, contracción de músculos lisos (esfínteres), motilidad peristáltica reducida en el tracto gastrointestinal (por ejemplo, estreñimiento), retención urinaria, cambios en la regulación de la temperatura corporal y patrón del sueño, y liberación de histamina, adrenalina y hormona antidiurética. Los efectos negativos en la función respiratoria afectan especialmente en pacientes postoperatorios, los cuales son particularmente susceptibles a una depresión de la función respiratoria. Aún cuando las preocupaciones sobre los efectos secundarios podrían ser superados por la seria necesidad del alivio por el dolor en pacientes terminalmente enfermos, muchos doctores aún evitan recetar opiáceos debido a la preocupación sobre el abuso de la medicación en exceso por otros en contacto con el paciente, o incluso que su prescripción frecuente del fármaco podría conducir a una investigación criminal.

Además de las desventajas indicadas anteriormente que se refieren a los opiáceos en general, la propia morfina se ha asociado con efectos secundarios concretos, a veces tan severos que hacen que dichas terapias sean intolerables, especialmente para pacientes que se encuentran en una terapia para el dolor a largo plazo o que requieren dosis elevadas de medicación para conseguir alivio. Entre algunos de estos efectos secundarios asociados con el uso de la morfina, particularmente en dosis elevadas, incluyen náuseas y vómitos (véase, por ejemplo, Paix *et al.* (1995) Pain 63: 263-269) y estreñimiento severo. Además, Sjorgen *et al.* (1994 Pain 59: 313-316) han descrito fenómenos de hiperalgesia (aumento de la respuesta a cierto estímulo que no es normalmente doloroso), alodinia (sensación de dolor sentido incluso cuando el estímulo no es normalmente doloroso) y mioclono asociado con el uso de morfina. SE ha desarrollado la hipótesis de que la morfina y sus metabolitos pueden inducir dicha sensibilidad anormal (véase, por ejemplo, Sjorgen *et al.* (1994) Pain 59: 313-316).

El fentanilo y sus congéneres se desarrollaron originalmente como agentes para anestesia y se utilizan, generalmente, en los Estados Unidos para fines limitados de administración intravenosa en anestesia general equilibrada, como agente anestésico primario, o, en el caso de sufentanilo, para la administración epidural durante el parto y el nacimiento. Sin embargo, estos fármacos también tienen potentes propiedades analgésicas y son de varios cientos a miles de veces más potentes que la morfina dependiendo del congénere concreto. De hecho, varios estudios han sugerido que se utilicen el fentanilo y sus congéneres en lugar de la morfina debido a su mayor potencia y menos efectos secundarios en relación con la morfina (véase, por ejemplo, Sjorgen *et al.* (1994) Pain 59: 313-316 y Paix *et al.* (1995) Pain 63: 263-269). Sin embargo, el fentanilo y sus congéneres son más difíciles de administrar que la morfina, ya que no se absorben oralmente, son extremadamente potentes (requieren una dosis muy exacta y precisa de pequeñas cantidades) y tienen vidas medias muy cortas en el cuerpo, requiriendo de este modo una dosificación frecuente. Por estas razones, los procedimientos convencionales para la liberación de analgésicos opiáceos son inadecuados para satisfacer estos requisitos de liberación. Por ejemplo, el fentanilo se ha administrado en dosis individuales pequeñas

intravenosas, pero este procedimiento de administración, además de no ser práctico para una terapia a largo plazo, da lugar a una duración corta de la acción y una rápida recuperación debido a la redistribución en las reservas de grasas y un rápido declive de la concentración en plasma.

5 El desarrollo de la tecnología de liberación mediante parches transdérmicos permitió al fentanilo liberarse de manera continua a través de la piel (por ejemplo, el parche transdérmico comercial DuragesicTM). Aunque el procedimiento de liberación transdérmica proporcionado para una liberación constante de fármaco fue una mejora notable en relación a la inyección en bolo; sin embargo, la liberación transdérmica también tiene diversas limitaciones. Por ejemplo, la liberación transdérmica no es ventajosa en que la dosis del fármaco que se puede liberar está limitada por el área superficial de piel disponible, haciendo de este modo que la liberación transdérmica sea adecuada para necesidades de dosis de bajas a medias de opioides, pero frecuentemente inadecuada para necesidades de dosis más elevadas. Además, la liberación transdérmica de fármaco no es ventajosa en que existe un retraso en la obtención de concentraciones en plasma en estado estacionario tras la iniciación de la terapia, así como un periodo prolongado de efecto continuado incluso después de la extracción del parche. Entre otros problemas asociados con la liberación transdérmica se incluyen la irritación de la piel, la pérdida de adhesión después de la exposición a humedad (por ejemplo, transpiración, baño), el potencial mal uso del fármaco para fines ilícitos y el desagrado del paciente por la fealdad de parches demasiado visibles.

20 Aunque la infusión subcutánea de fentanilo y sufentanilo ha sido objeto de experimentación en una base limitada, los procedimientos descritos en la técnica anterior no son prácticos como terapias del dolor a largo plazo. Paix *et al.* (1995 Pain 63: 263-269), por ejemplo, describen el uso de fentanilo y sufentanilo subcutáneos como terapia alternativa en un pequeño número de pacientes que sufrieron efectos secundarios significativos asociados con la administración de morfina. En Paix *et al.*, el fármaco se introdujo por infusión en el espacio subcutáneo en concentraciones de fármaco relativamente bajas y en proporciones de volumen relativamente grandes (por ejemplo, del orden de 3 ml/día a 40 ml/día) mediante un conductor de jeringa externa. El procedimiento de tratamiento descrito por Paix *et al.* tiene varias desventajas importantes que no lo hacen práctico para una terapia a largo plazo. En primer lugar, la disposición del fármaco a partir de una fuente externa afecta de manera adversa a la movilidad del paciente y, por tanto, no es conveniente para pacientes de ambulatorio, aumenta el riesgo de infecciones en el sitio de liberación subcutánea y proporciona una oportunidad para que el fármaco se utilice inadecuadamente para fines ilícitos. En segundo lugar, la infusión de grandes volúmenes de fluido puede dar lugar a daño en el tejido o edema en el sitio de infusión. Además, la capacidad de absorción del espacio subcutáneo limita el volumen de fluido que se puede liberar (véase, por ejemplo, Anderson *et al.*, *supra*), y esta limitación volumétrica puede, a su vez, limitar la cantidad de fármaco que se puede administrar (por ejemplo, en Paix *et al.*, se administraron opioides más potentes a algunos pacientes requiriendo dosis elevadas, ya que el volumen de morfina requerido era demasiado grande para ser absorbido de manera eficaz en los tejidos subcutáneos).

Tal como es evidente a partir de lo anterior, existe una gran necesidad de dispositivos y procedimientos para el tratamiento eficaz y práctico del dolor, particularmente el dolor de larga duración, con una mejor eficacia y menos efectos secundarios. La presente invención trata este problema.

40 **Descripción resumida de la invención**

La presente invención caracteriza dispositivos para el tratamiento del dolor. El dispositivo para la liberación de fármacos es un sistema de liberación controlada de fármacos adaptado para su implantación completa en un sujeto y para proporcionar alivio por el dolor mediante la liberación de fentanilo o un congénere de fentanilo (por ejemplo, sufentanilo) durante un periodo de tiempo prolongado (por ejemplo, como mínimo, aproximadamente 3 días o más de aproximadamente 3 días). El dispositivo comprende una carcasa que define un depósito que contiene la formulación del fármaco, una bomba conectada operativamente con la carcasa para facilitar la salida del fármaco del depósito y del dispositivo, y un elemento de dilatación térmica, el cual define una vía para el fluido que comprende un canal de dilatación térmica donde tiene lugar la dilatación térmica de la formulación en el depósito. El dispositivo puede comprender además una válvula situada en la vía para el paso de flujo para evitar la salida del fármaco del depósito antes de su uso.

55 Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención caracteriza un dispositivo de liberación controlada de fármacos, adaptado para su implantación completa, comprendiendo el dispositivo una carcasa que define un depósito, conteniendo el depósito una formulación que comprende un fármaco seleccionado del grupo que consiste en fentanilo o un congénere de fentanilo, en el que el fármaco está presente en una cantidad suficiente para el tratamiento del dolor en un sujeto durante un periodo de tiempo de, como mínimo, aproximadamente, 3 días; una bomba conectada operativamente a la carcasa; y un elemento de dilatación térmica que comprende una entrada, un canal de dilatación térmica adaptado para contener un volumen de formulación asociado con la dilatación térmica. En el uso, la entrada, el canal de dilatación térmica, y la salida definen una vía de paso de flujo desde el depósito y hacia fuera del dispositivo, de manera que la acción de bomba posibilita el movimiento de la formulación a través de la vía de paso de flujo.

65 En realizaciones específicas, el elemento de dilatación térmica comprende una vía para el fluido que está por lo menos definido parcialmente por un tapón guía, el cual puede estar acomodado en la carcasa. En otras realizaciones, el elemento de expansión comprende una vía de paso de flujo que está por lo menos definido parcialmente por un tampón guía acomodado en la carcasa del dispositivo, y por el tapón guía y una pared interna de la carcasa.

ES 2 312 606 T3

En realizaciones más específicas, el elemento de dilatación térmica comprende una válvula situada y adaptada para mantener el depósito cerrado hasta que se abre. En realizaciones relacionadas, el elemento de dilatación térmica comprende un émbolo, teniendo éste por lo menos una parte situada de manera deslizante en la vía de paso de flujo y teniendo una parte acomodada en la válvula, de manera que cuando está en una posición cerrada, el émbolo y la
5 válvula obturan la vía de paso de flujo para evitar la salida de la formulación por la salida.

En realizaciones más específicas, la vía de paso de flujo se estrecha desde una entrada más amplia y el canal de dilatación térmica a una salida más estrecha.

10 En realizaciones adicionales, el dispositivo está adaptado para la liberación de fármaco a una velocidad de aproximadamente 0,01 microgramos por hora hasta 2000 microgramos por hora.

En otra realización, el fármaco en la formulación en el depósito está presente en una concentración de aproximadamente 5 mg/ml hasta aproximadamente 400 mg/ml.

15 En una realización de particular interés, el fármaco es sufentanilo.

Una ventaja de la presente invención es que los dispositivos aquí descritos proporcionan un tratamiento eficaz del dolor mediante la administración de una cantidad relativamente pequeña de fentanilo o un congénere de fentanilo (por ejemplo, sufentanilo), proporcionando un alivio por el dolor adecuado y una mejora en los efectos secundarios adversos relacionados con los opioides, tales como la morfina (por ejemplo, disminución de retorcijones gastrointestinales). Dados estos efectos adversos de los analgésicos opioides, esta ventaja es de considerable beneficio para aquellos que requieren el alivio por el dolor, particularmente en situaciones de dolor a relativamente largo plazo (por ejemplo, 1-4 meses). Además, el procedimiento puede ser más rentable y, de este modo, puede hacer que el tratamiento del dolor
20 esté disponible para una población más amplia.

Otra ventaja de la presente invención es que la invención se puede utilizar para liberar cantidades relativamente pequeñas de fentanilo y congéneres de fentanilo de manera exacta y precisa y, de este modo, se liberan de manera segura dichos fármacos a pesar de la potencia externa de estos fármacos en comparación con la morfina. De este modo, la presente invención permite el uso conveniente de estos fármacos para el tratamiento del dolor variando en la gravedad de leve a severa.
30

Una ventaja particular de la presente invención es que se puede almacenar de manera segura y estable en el cuerpo una cantidad de fentanilo o un congénere de fentanilo suficiente para proporcionar una duración de la terapia relativamente larga y sin efectos perjudiciales dada la elevada potencia de los compuestos.
35

Otra ventaja es que el dispositivo de liberación de fármaco almacena la formulación de fármaco de manera segura durante su uso (por ejemplo, sin desperdiciar dosis) y libera la formulación del fármaco de manera controlada a una velocidad terapéuticamente eficaz para tratar el dolor. De este modo, los dispositivos de la presente invención obvian la liberación en bolo no deseable después de la implantación.
40

Una importante ventaja de la presente invención es que en el elemento de dilatación térmica tiene lugar la dilatación térmica de la formulación en el depósito, minimizando de este modo el riesgo de un aumento inicial de la liberación de fármaco debido a la dilatación térmica de la formulación después de la implantación en el cuerpo.
45

Otra ventaja destacable de la invención es que el uso de un dispositivo de liberación de fármacos implantable evita la necesidad de colocar agujas externas y/o catéteres en el sujeto, lo cual provoca incomodidad y puede proporcionar sitios susceptibles de infección. Además, el uso de un dispositivo implantado aumenta la complacencia del paciente con una pauta terapéutica prescrita, disminuye sustancialmente o evita completamente el riesgo de abuso del fármaco por el paciente u otros en contacto con el paciente y permite una mayor movilidad y facilidad para el tratamiento de un paciente externo.
50

Otra ventaja de la presente invención es que el fentanilo o el congénere de fentanilo se pueden liberar en la circulación sistémica con tal exactitud y precisión y en cantidades tan bajas que permiten el uso a largo plazo de dichos compuestos para tratar el dolor.
55

Una ventaja adicional es que se puede liberar una dosis terapéuticamente eficaz de fentanilo y congéneres de fentanilo en caudales de volumen relativamente tan bajos, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 μ l/día a 2 ml/día, que se minimiza la perturbación o el trauma sobre el tejido.
60

Otra ventaja es la presente invención es que la liberación sustancialmente continua de pequeñas cantidades de fentanilo o congéneres de fentanilo (por ejemplo, sufentanilo) es eficaz en la administración a largo plazo (por ejemplo, crónica) (por ejemplo, de varias semanas o de aproximadamente 1 a 12 meses o más).

65 La presente invención también es ventajosa en que dado que los fármacos seleccionados (por ejemplo, sufentanilo) son muy lipofílicos en relación con otros opioides, facilitando de este modo la liberación del fármaco a través de la barrera hemato-encefálica. Por ejemplo, el coeficiente de partición en octanol/agua del sufentanilo es 1,727, en comparación con el coeficiente de 1,4 para la morfina. La administración sistémica (por ejemplo, mediante liberación

ES 2 312 606 T3

subcutánea) de ciertos congéneres de fentanilo lipofílicos, por ejemplo, sufentanilo, puede ser tan eficaz como si el fármaco se liberara directamente la sistema nervioso central.

5 Otra ventaja es que la invención puede disminuir la gravedad o incidencia de los efectos secundarios normalmente asociados con el uso de morfina en el tratamiento del dolor.

Otra ventaja es que la presente invención reduce potencialmente el mal uso del fármaco del supuesto receptor, previene al usuario de una alteración de la dosis no prescrita de manera accidental o intencionada y, por tanto, reduce potencialmente el abuso de fármacos.

10 Estas y otras ventajas de la presente invención serán fácilmente evidentes para un técnico en la materia después de la lectura de la presente memoria.

Breve descripción de los dibujos

15 La figura 1 es un gráfico que muestra la liberación *in vitro* de sufentanilo a partir de dispositivos de ejemplo que comprenden una bomba osmótica a una velocidad de 20 $\mu\text{g}/\text{hora}$ durante un periodo de aproximadamente 48 días.

20 La figura 2 es un gráfico que muestra la liberación *in vitro* acumulada de sufentanilo a partir de dispositivos de ejemplo que comprenden una bomba osmótica a una velocidad de 20 $\mu\text{g}/\text{hora}$ durante un periodo de aproximadamente 48 días.

25 La figura 3 es un gráfico que muestra la liberación *in vitro* de sufentanilo a partir de dispositivos de ejemplo que comprenden una bomba osmótica a una velocidad de 5 $\mu\text{g}/\text{hora}$ durante un periodo de aproximadamente 48 días.

La figura 4 es un gráfico que muestra las velocidades de bombeo promedio (microlitros por día) de los dispositivos de las figuras 1 y 3 con una velocidad de bombeo promedio entre aproximadamente 2 y 2,5 microlitros por día.

30 La figura 5 muestra una parte de un elemento de dilatación térmica que comprende una válvula en una posición en la que se evita el flujo. Esta realización del elemento de dilatación térmica compensa tanto la dilatación térmica del fármaco contenido en el depósito como también permite que el dispositivo de liberación de fármacos se mantenga cerrado y sellado hasta justo antes de la implantación.

35 La figura 6 muestra el dispositivo de liberación según la figura 6, pero con la válvula del elemento de dilatación térmica situado para permitir el flujo desde el dispositivo de liberación.

La figura 7 es una vista en corte de un elemento de dilatación térmica situado para su uso en la carcasa de un dispositivo de liberación de fármacos.

40 La figura 8 es una vista en corte de un dispositivo de liberación de fármacos que comprende una bomba osmótica que contiene comprimidos osmóticos (sales) y una formulación de sufentanilo. El elemento de dilatación térmica en esta realización comprende una válvula mostrada en la posición sellada.

45 La figura 9 se refiere al Ejemplo 5 y muestra datos de liberación-velocidad *in vitro* para el dispositivo de liberación de fármacos que comprende un sistema de bomba osmótica utilizando la realización tal como se muestra en la figura 8.

50 La figura 10 se refiere al Ejemplo 5 y muestra el sufentanilo ($\mu\text{g}/\text{hora}$) liberado *in vitro* representado frente al intervalo de recogida. Las líneas delgadas representan los datos de cada uno de seis dispositivos individuales. La línea gruesa indica el valor promedio; las barras de error representan las desviaciones estándar (SD).

La figura 11 se refiere al ejemplo 7 y muestra las concentraciones en plasma de sufentanilo antes y durante la inducción de la fiebre experimental. Cada línea representa los datos de un sujeto humano individual.

55 La figura 12 es un gráfico que muestra la concentración de sufentanilo en plasma después de la implantación.

La figura 13 es un gráfico que muestra la concentración de sufentanilo en plasma (C_p), normalizada a una dosis de 1 microgramo/hora después de la implantación.

60 La figura 14 muestra una parte de un sistema de liberación que tiene un elemento de dilatación térmica que comprende una válvula y un émbolo en una posición en la que se evita el flujo.

La figura 15 muestra una parte de un sistema de liberación que tiene un elemento de dilatación térmica que comprende una válvula en una posición en la que se evita el flujo.

65 La figura 16 muestra el dispositivo de liberación según la figura 15, pero con la válvula situada para permitir el flujo desde el dispositivo de liberación.

ES 2 312 606 T3

La figura 17 muestra una parte de un sistema de liberación que tiene un elemento de dilatación térmica que comprende una válvula en una posición en la que se evita el flujo.

La figura 18 muestra una parte de un sistema de liberación que tiene un elemento de dilatación térmica que comprende una válvula en una posición en la que se permite el flujo.

Antes de describir el presente dispositivo para el tratamiento del dolor, debe entenderse que la presente invención no está limitada a la metodología específica, dispositivos, formulaciones terapéuticas y síndromes de dolor descritos como tales pueden, naturalmente, variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en la presente invención sólo tiene el objetivo de describir realizaciones particulares y no pretende limitar el alcance de la presente invención.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente invención tienen el mismo significado que entiende habitualmente un técnico en la materia al que pertenece la invención. Aunque en la práctica o ensayo de la invención se puede utilizar cualquier dispositivo y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente invención, los dispositivos y materiales preferidos se describen a continuación.

Definiciones

El término “fármaco” tal como se utiliza en la presente invención se refiere en general a fentanilo o un congénere de fentanilo (por ejemplo, sufentanilo, alfentanilo, lofentanilo, carfentanilo, remifentanilo, y mirfentanilo), así como a formulaciones que comprenden uno o más de estos compuestos. La utilización de “fármaco” o la expresión “fentanilo o congénere de fentanilo” no pretende limitarse al uso de, o formulaciones que comprenden, sólo uno de estos compuestos opioides seleccionados. Además, la referencia a fentanilo solo o a un congénere de fentanilo solo seleccionado, por ejemplo, la referencia a “sufentanilo”, se entiende que sólo es un ejemplo de los fármacos adecuados para la liberación y no pretende limitarse en cualquier caso.

Por el término “sujeto” se entiende cualquier sujeto, en general un mamífero (por ejemplo, humano, canino, felino, equino, bovino, etc.) en el que se desea el tratamiento del dolor.

Por el término “liberación sistemática” se pretende abarcar todas las vías parenterales de liberación que permiten que el fármaco entre en la circulación sistémica, por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, tejido intraadiposo, intralinfático, etc.

Por el término “cantidad terapéuticamente eficaz” se entiende una cantidad de un agente terapéutico, o una velocidad de liberación de un agente terapéutico (por ejemplo, cantidad con el tiempo) eficaz para facilitar un efecto terapéutico deseado, tal como el alivio por el dolor. El efecto terapéutico deseado preciso (por ejemplo, el grado de alivio por el dolor y la fuente del dolor aliviado, etc.) variará según el estado patológico a tratar, el fármaco y/o la formulación del fármaco a administrar (por ejemplo, la potencia del congénere de fentanilo, la concentración de fármaco en la formulación, y similar) y una variedad de otros factores que son comprendidos por los técnicos en la materia. En general, la presente invención implica la supresión o mitigación del dolor en un sujeto que padece de dolor que puede estar asociado con cualquiera de una serie de etiologías identificables o no identificables.

El término “tratamiento del dolor” se utiliza en la presente invención para describir en general la regresión, supresión o mitigación del dolor para hacer que el sujeto se sienta más cómodo, tal como se determina por un criterio subjetivo, criterio objetivo o ambos. En general, el dolor se valora de manera subjetiva por un informe del paciente teniendo en cuenta el profesional médico la edad del paciente, el nivel cultural, el ambiente y otros factores de trasfondo psicológico conocidos por alterar la reacción subjetiva de una persona al dolor.

“Sitio de liberación”, tal como se utiliza en la presente invención se refiere a un área del cuerpo al que se libera el fármaco para entrar en la circulación sistémica, por ejemplo, un sitio que permite el acceso sistémico del fármaco liberado al sitio. Entre los ejemplos de sitios de liberación compatibles con la liberación sistémica se incluyen, pero no necesariamente están limitados a, sitios subcutáneos, intravenosos, intraarteriales, intramusculares, tejido intraadiposo, y sitios intralinfáticos.

El término “sitio de implantación” se utiliza para referirse a un sitio en el cuerpo de un sujeto en el que se introduce y se coloca un dispositivo de liberación de fármacos.

“Sistema de liberación de fármacos”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a cualquier dispositivo adaptado para la completa implantación en un sujeto y adecuado para liberar las formulaciones para el tratamiento del dolor según la presente invención. En general, “sistema de liberación de fármacos”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a un dispositivo implantable que proporciona el desplazamiento de un fármaco desde un depósito (definido por la carcasa del dispositivo) mediante la acción de una bomba conectada operativamente, por ejemplo, bombas osmóticas, bombas de presión de vapor, bombas electrolíticas, bombas electroquímicas, bombas efervescentes, bombas piezoeléctricas o sistemas de bombas electromecánicas.

“Con patrón” o “temporal”, tal como se utiliza en el contexto de la liberación de fármacos, se refiere a la liberación de fármacos en un patrón, en general un patrón sustancialmente regular, durante un periodo de tiempo preseleccionado (por ejemplo, diferente del periodo asociado con, por ejemplo, una inyección en bolo). La liberación de fármacos

“con patrón” o “temporal” pretende abarcar la liberación de un fármaco a una velocidad o intervalo de velocidades crecientes, decrecientes, sustancialmente constantes o pulsátiles (por ejemplo, la cantidad de fármaco por unidad de tiempo, o volumen de formulación de fármaco por unidad de tiempo) y abarca además la liberación que es continua o sustancialmente continua, o crónica.

El término “dispositivo de liberación controlada de fármacos” pretende abarcar cualquier dispositivo en el que la liberación (por ejemplo, la velocidad, la regulación del tiempo de liberación) de un fármaco u otra sustancia deseada contenida en el mismo esté controlada o determinada por el propio dispositivo y no el medio en el que se usa. “Liberación controlada” es un término utilizado para describir la liberación de fármacos utilizando dicho dispositivo.

“Conectada operativamente”, tal como se utiliza en la presente invención, significa que los componentes se disponen en un dispositivo para actuar tal como se pretende. Por ejemplo, una bomba conectada operativamente o en una carcasa que define un depósito de un dispositivo de la presente invención pretende indicar que, tras la acción, la bomba permite la salida de la formulación del depósito y del dispositivo.

“Liberación sostenida de fármaco” se refiere a la liberación o administración del fármaco de un origen (por ejemplo, un depósito) durante un periodo de tiempo prolongado. La liberación sostenida de fármaco es de hecho opuesta a la liberación de fármaco en bolo.

Por “sustancialmente continua”, tal como se utiliza en, por ejemplo, el contexto de “liberación sustancialmente continua” pretende referirse a la liberación de fármaco (por ejemplo, sufentanilo) de una manera que es sustancialmente ininterrumpida durante un periodo de liberación de fármaco predeterminado (diferente del periodo asociado con, por ejemplo, una inyección en bolo). Además, la liberación de fármaco “sustancialmente continua” también puede abarcar la liberación de fármaco a una velocidad o intervalo de velocidades preseleccionadas sustancialmente continuas (por ejemplo, cantidad de fármaco por unidad de tiempo, o volumen de formulación de fármaco por unidad de tiempo) que es sustancialmente ininterrumpida durante un periodo de liberación de fármaco predeterminado.

El término “depósito” se refiere a una cámara o espacio de contención en un dispositivo de liberación para almacenar un agente para ser liberado desde el dispositivo de liberación.

El término “vía de paso de flujo” se refiere al camino tomado por un agente a medida que se administra desde el depósito de un dispositivo de liberación al exterior del dispositivo de liberación.

Descripción detallada de la presente invención

La presente invención se refiere a un dispositivo de liberación controlada de fármacos implantado, que en ciertas realizaciones comprende una bomba en miniatura, en el que el dispositivo de liberación de fármacos realiza la liberación de fentanilo o un congénere de fentanilo, por ejemplo, sufentanilo. La carcasa del dispositivo define un depósito en el que está contenida una formulación de fármaco para su liberación. El dispositivo comprende además un elemento de dilatación térmica, el cual define una vía (u orificio) de paso de flujo que presenta una entrada, una salida, y un canal de dilatación térmica entre la entrada y la salida. El canal de dilatación térmica compensa la dilatación térmica inicial de una formulación de fármaco líquido contenido en un depósito del dispositivo después de implantar el dispositivo en el cuerpo del sujeto. En varias realizaciones de ejemplo, el elemento de dilatación térmica comprende un tapón guía, o un tapón guía y una pared interna de la carcasa del dispositivo. Varias partes de la vía de paso de flujo del elemento de dilatación térmica se pueden definir por el tapón guía y/o el tapón guía y una pared interna de la carcasa en la que se acomoda el tapón guía.

El dispositivo también puede comprender una válvula, la cual está situada en la vía de paso de flujo definida por el elemento de dilatación térmica para evitar pérdidas de fármaco desde la bomba antes de su uso o después de la implantación. Este dispositivo se puede implantar en un paciente para proporcionar alivio durante un periodo de tiempo prolongado. El dispositivo y la vía de paso de flujo definida por el elemento de dilatación térmica se adaptan para proporcionar una liberación controlada de fentanilo o congénere de fentanilo desde el depósito, con el fin de proporcionar una liberación sostenida precisa de un fármaco durante semanas o meses. La presente invención es de este modo útil en la liberación de congéneres de fentanilo, tales como sufentanilo, los cuales son de cientos a miles de veces más potentes que la morfina.

Dolor susceptible de tratamiento con los dispositivos de la presente invención

En general, la administración de fentanilo o un congénere de fentanilo según la presente invención se puede utilizar para facilitar el tratamiento del dolor (por ejemplo, atención paliativa a través, por ejemplo, de analgesia sistémica o centralmente mediada) que está asociado con cualquiera de una amplia variedad de trastornos, estados patológicos o enfermedades. “Dolor”, tal como se utiliza en la presente invención, a menos que se especifique específicamente lo contrario, pretende abarcar el dolor de cualquier duración y frecuencia, incluyendo, pero sin limitarse a, dolor agudo, dolor crónico, dolor intermitente, y similares. Las causas del dolor pueden ser identificables o no identificables. Cuando es identificable, el origen del dolor puede ser, por ejemplo, de origen maligno, no maligno, infeccioso, no infeccioso o autoinmune. De particular interés es el tratamiento del dolor asociado con trastornos, enfermedades o estados patológicos que requieren una terapia a largo plazo, por ejemplo, enfermedades o estados patológicos crónicos y/o persistentes, para los que la terapia implica un tratamiento durante un periodo de varios días (por ejemplo, aproxi-

ES 2 312 606 T3

madamente por lo menos de 3 días a 10 días) hasta varias semanas (por ejemplo, aproximadamente de 2 semanas ó 4 semanas a 6 semanas), hasta varios meses o años, hasta incluyendo el tiempo de vida restante del sujeto. Los sujetos que actualmente no padecen una enfermedad o estado patológico, pero que son susceptibles a los mismos, también se pueden beneficiar del tratamiento profiláctico del dolor utilizando los dispositivos de la presente invención, por ejemplo, antes de una cirugía traumática. El dolor susceptible de terapia según la presente invención puede implicar episodios prolongados de dolor que se alternan con intervalos sin dolor, o sustancialmente dolor que no remite que varía en la intensidad.

En general, el dolor puede ser nociceptivo, somatogénico, neurogénico o psicogénico. El dolor somatogénico puede ser muscular o esquelético (por ejemplo, osteoartritis, dolor de espalda lumbosacral, posttraumático, miofascial), visceral (por ejemplo, pancreatitis, úlcera, intestino irritable), isquémico (por ejemplo, arteriosclerosis obliterans), o relacionado con la progresión del cáncer (maligno o no maligno). El dolor neurogénico puede ser debido a neuralgia posttraumática y postoperatoria, puede estar relacionado con neuropatías (por ejemplo, diabetes, toxicidad, etc.) y puede estar relacionado con el atrapamiento de los nervios, neuralgia facial, neuralgia perineal, postamputación, lesión talámica, causalgia y distrofia simpática refleja.

Entre los ejemplos específicos de estados patológicos, enfermedades, trastornos y orígenes del dolor susceptibles de tratamiento según la presente invención se incluyen, pero no necesariamente se limitan a, dolor por cáncer (por ejemplo, cáncer metastático o no metastático), dolor por enfermedad inflamatoria, dolor neuropático, dolor postoperatorio, dolor iatrogénico (es decir, dolor después de procesos invasivos o terapia de radiación con altas dosis, por ejemplo, implicando la formación de tejido cicatrizante que da lugar a un compromiso debilitante de libertad de movimiento y dolor sustancial), síndromes de dolor regional complejo, dolor de espalda fallida (por ejemplo, dolor de espalda agudo o crónico), dolor de tejido blando, dolor de articulaciones y huesos, dolor central, lesión (por ejemplo, lesiones debilitantes, tales como paraplejía, cuadriplejía, etc., así como lesiones no debilitantes (por ejemplo, en la espalda, cuello, espina dorsal, articulaciones, piernas, brazos, manos, pies, etc.)), dolor artrítico (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, síntomas artríticos de etiología desconocida, etc.), enfermedad hereditaria (por ejemplo, anemia drepanocítica), enfermedad infecciosa y síndromes resultantes (por ejemplo, enfermedad de Lyme, SIDA, etc.), dolores de cabeza (por ejemplo, migrañas), causalgia, hiperestesia, distrofia simpática, síndrome de la extremidad fantasma, denervación y similares. El dolor puede estar asociado con cualquier parte o partes del cuerpo (por ejemplo, el sistema musculoesquelético, órganos viscerales, piel, sistema nervioso, etc.).

El dolor por cáncer es un ejemplo de una categoría amplia del dolor que se puede aliviar según la presente invención. Una de las causas subyacentes del dolor por cáncer es el estiramiento severo local de tejidos por la lesión neoplásica. Por ejemplo, como las células cancerígenas proliferan de una manera no limitada, los tejidos en la región local de la proliferación de células cancerígenas se someten a una tensión mecánica requerida para desplazar el tejido y acomodar el volumen aumentado ocupado por la masa tumoral. Cuando la carga del tumor se confina a un compartimento pequeño delimitado, tal como médula ósea, la presión resultante puede dar lugar a un dolor intenso. Otra causa del dolor por cáncer puede resultar de las terapias agresivas utilizadas para combatir el cáncer del paciente (por ejemplo, terapia por radiación, quimioterapia, etc.). Dichas terapias para el cáncer pueden implicar un daño en el tejido localizado o extendido, dando lugar a dolor.

El dolor asociado con cualquier tipo de cáncer maligno o no maligno es susceptible de alivio según la presente invención. Entre los ejemplos específicos de cánceres que pueden estar asociados con el dolor (debido a la naturaleza del propio cáncer o la terapia para tratar el cáncer) se incluyen, pero no necesariamente se limitan a, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de hueso, mieloma múltiple, cáncer de cerebro, linfoma no Hodgkin, cáncer de mama, cánceres orales, cáncer cervical, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer pancreático, nevus displásicos, cáncer endocrino, cáncer de próstata, cánceres de cabeza y cuello, sarcoma, enfermedad de Hodgkin, cáncer de piel, cáncer de rincón, cáncer de estómago, leucemia, cáncer testicular, cáncer de hígado, cáncer uterino y anemia aplásica. Ciertos tipos de dolor neuropático también pueden ser susceptibles de tratamiento según la presente invención.

El dolor de espalda, que también es susceptible de tratamiento por la presente invención, es otra amplia categoría del dolor que se puede aliviar mediante la presente invención. El dolor de espalda es generalmente debido a una o más de las siguiente seis causas: (i) tensión en las articulaciones facetarias intervertebrales causadas por desplazamiento, artritis, presión o escoliosis; (ii) radiculopatía, la compresión mecánica de la raíz nerviosa debido a discos protuberantes o tumores; (iii) tendinitis o distensión del tendón; (iv) espasmo muscular o distensión muscular; (v) isquemia, una insuficiencia local en el flujo circulatorio, y (vi) neuropatía, daño en el tejido nervioso de etiología metabólica o que surge de tumores de cordón o enfermedad del sistema nervioso central.

La presente invención se puede utilizar para tratar el dolor en pacientes que no han sido tratados previamente con opioides o que ya no se tratan más con opioides, aunque debido a la potencia de los fármacos administrados, los pacientes son preferiblemente pacientes no tratados previamente con opioides. Entre los ejemplos de pacientes no tratados previamente con opioides están aquellos que no han recibido terapia con opioides durante largo tiempo para el tratamiento del dolor. Entre los ejemplos de pacientes que han sido tratados previamente con opioides están aquellos que han recibido terapia con opioides a corto o largo plazo y han desarrollado tolerancia, dependencia u otros efectos secundarios no deseables. Por ejemplo, los pacientes que presentan efectos secundarios adversos intratables con morfina oral, intravenosa o intratecal, parches transdérmicos de fentanilo o infusiones subcutáneas de fentanilo, morfina u otro opioide convencionalmente administradas pueden conseguir una buena analgesia y mantener los perfiles

ES 2 312 606 T3

de efectos secundarios favorables con la liberación de fentanilo o un congénere de fentanilo cuando se administran en los intervalos de dosis y/o caudales volumétricos bajos descritos anteriormente.

5 La administración del fármaco utilizando un dispositivo implantado según la presente invención es particularmente preferida cuando la liberación mediante otras vías ya no es deseable, es decir, el sujeto ha experimentado efectos secundarios adversos intratables con morfina oral, intravenosa o intratecal, parches transdérmicos de fentanilo o infusiones subcutáneas convencionalmente administradas (por ejemplo, utilizando un sistema conductor de jeringas u otro sistema de liberación que requiera una liberación de volumen relativamente elevada). La liberación utilizando un dispositivo implantado es conveniente para el sujeto, ya que la implantación y los procesos de extracción son simples
10 y se pueden realizar en un paciente externo base cuando la salud del paciente lo permita. Los dispositivos implantados de liberación de fármacos también aumentan la complacencia del paciente, evitan el mal uso y el abuso del fármaco, reducen el riesgo de infección asociada con dispositivos externos de liberación de fármacos u otros procedimientos que requieran la incisión repetida en la piel y/o el mantenimiento de un puerto para la administración.

15 *Formulaciones de fentanilo y congéneres de fentanilo*

El fentanilo, congéneres de fentanilo y derivados específicos o análogos de fentanilo o congéneres de fentanilo (por ejemplo, otros derivados, particularmente 4-anilidopiperidina de morfina) se contemplan para la liberación según la presente invención, aunque las variaciones en el alcance de la invención serán fácilmente evidentes para un técnico
20 en la materia tras la lectura de la descripción proporciona en la presente invención. Ente los congéneres de fentanilo se incluyen, pero no necesariamente se limitan a, sufentanilo, alfentanilo, lofentanilo, carfentanilo, remifentanilo, trefentanilo, trefentanilo y mirfentanilo.

El congénere de fentanilo específico utilizado puede variar con una serie de factores, incluyendo el efecto terapéutico deseado a conseguir, la tolerancia del paciente y/o la exposición previa a opioides, etc. La potencia relativa de fentanilo o el congénere de fentanilo también puede considerarse en la selección del fármaco a liberar. Por ejemplo, el orden en rango de potencia del fentanilo y congéneres de fentanilo seleccionados en relación a la morfina es la siguiente: morfina < alfentanilo < fentanilo < sufentanilo < lofentanilo < carfentanilo. En la literatura; el fentanilo se ha descrito 292 veces, el sufentanilo, 4.521 veces, el lofentanilo 5.440 veces y el carfentanilo 9.441 veces más potentes que la morfina. Para una revisión de la farmacocinética del sufentanilo, fentanilo y otros congéneres de fentanilo, véase, por
30 ejemplo Meert (1996) Pharm. World Sci. 18: 1-15; y Scholz *et al.* (1996) Clin. Pharmacokinet. 31: 275-292.

El fentanilo o un congénere del fentanilo se pueden disponer en la formulación como la base de opioide y/o la sal farmacéuticamente aceptable del opioide, pero se dispone preferiblemente en la formulación como la base de opioide. La sal farmacéuticamente aceptable abarca sales inorgánicas y orgánicas. Entre las sales representativas se incluyen una seleccionada del grupo que consiste en bromhidrato, clorhidrato, mucato, citrato, succinato, n-óxido, sulfato, malonato, acetato, fosfato dibásico, fosfato monobásico, acetato trihidrato, bi(heptafluorobutirato), maleato, (bi(metilcarbamato), bi(pentafluoropropionato), mesilato, bi(piridin-3-carboxilato), bi(trifluoroacetato), bitartrato, clorhidrato, fumarato y sulfato pentahidratado. Cuando la formación de fármaco comprende sufentanilo, el uso de la base de sufentanilo se contempla específicamente para su uso.
40

Formulaciones

La liberación de fármaco durante un periodo prolongado de tiempo, por ejemplo semanas o meses, de un sistema de liberación implantado convenientemente ajustado, por ejemplo, un dispositivo implantable que comprende una bomba, requiere una formulación muy concentrada del fármaco. La formulación muy concentrada de fentanilo o congénere de fentanilo debe ser estable (por ejemplo, a temperaturas corporales en el caso de un sistema implantado) y debe mantener la solubilidad del fármaco a medida que se libera al medio acuoso del cuerpo con el fin de evitar la precipitación y bloqueo de la vía de paso de flujo.
50

El fentanilo o un congénere de fentanilo se pueden disponer en cualquier variedad de formulación compatible con la liberación parenteral, con la condición de que dicha formulación sea estable (es decir, no esté sujeta a degradación hasta una cantidad inaceptable a la temperatura corporal). La concentración de fentanilo o congénere de fentanilo en la formulación puede variar desde aproximadamente 0,1% en peso hasta aproximadamente 50 ó 75% en peso, y puede ser tan concentrado como un 95% en peso o más. El fármaco se puede disponer en cualquier forma adecuada para ser transportado por el dispositivo de liberación controlada de fármacos y se libera parenteralmente para la distribución sistémica, y es generalmente una formulación fluida, por ejemplo, gel, líquido, suspensión, emulsión, etc. De particular interés es la administración de sufentanilo en una forma adecuada para la administración utilizando una bomba osmótica debido a su pequeño tamaño.
60

Las formulaciones de fentanilo y congéneres de fentanilo útiles en la presente invención se caracterizan en que: (1) tienen una concentración de fentanilo o congénere de fentanilo de aproximadamente 2, 5, 10, 500, 1.000 ó 10.000 veces, hasta aproximadamente 10.000 veces o superior a las formulaciones comercialmente disponibles actualmente; (2) el fentanilo o congénere de fentanilo no precipita cuando la formulación entra en contacto con un medio acuoso, por ejemplo, en el cuerpo del sujeto en tratamiento; y (3) tienen una buena estabilidad, incluso a temperaturas corporales. Por ejemplo, una formulación de sufentanilo según la presente invención es ventajosa sobre formulaciones para inyección de sufentanilo comercialmente disponibles actualmente que contienen sólo 50 µg/ml de sufentanilo como sal citrato en solución acuosa.
65

ES 2 312 606 T3

En realizaciones específicas, la formulación comprende una cantidad de fármaco, de manera que, cuando se proporciona en un volumen compatible con el tamaño del depósito del dispositivo (por ejemplo, aproximadamente 100 μ l, habitualmente menos de aproximadamente 150 μ l) la cantidad de fármaco presente en la formulación es suficiente para tratar el dolor en el sujeto durante un periodo de por lo menos aproximadamente 3 días, habitualmente por lo menos aproximadamente 5 días, por lo menos aproximadamente 10 a 20 días, por lo menos aproximadamente 30 días, o por lo menos aproximadamente 100 días o más.

El fentanilo o congénere de fentanilo es generalmente soluble en la formulación, es decir, poco o nada de precipitado de fentanilo o congénere de fentanilo está presente, y además, poco o nada de fentanilo o congénere de fentanilo precipita cuando la formulación entra en contacto con un medio acuoso, tal como un fluido del organismo. Los precipitados de fentanilo o congéneres de fentanilo, cuando están presentes, están presentes en la formulación en menos de aproximadamente un 10%, menos de aproximadamente un 7,5%, menos de aproximadamente un 5%, menos de aproximadamente un 2,5%, menos de aproximadamente un 1%, o menos de aproximadamente un 0,1% en peso del fentanilo o congénere de fentanilo total presente en la formulación. Si se han formado precipitados, se pueden determinar utilizando cualquier procedimiento conocido en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, inspección visual con ojo desnudo, o bajo pocos aumentos (por ejemplo, 10X o 25X).

Las formulaciones de la presente invención comprenden fentanilo o un congénere de fentanilo en una concentración de por lo menos aproximadamente 0,5 mg/ml, 1 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml, 75 mg/ml, 100 mg/ml, 150 mg/ml, 200 mg/ml, 225 mg/ml, 250 mg/ml, 300 mg/ml, 350 mg/ml, 400 mg/ml, 450 mg/ml, 500 mg/ml, o superior. Las formulaciones de la presente invención que comprenden fentanilo o congénere de fentanilo están en solución, es decir, se disuelven en un líquido.

Las formulaciones útiles en la presente invención pueden comprender principios no activos y/o principios activos (por ejemplo, además de fentanilo o congénere de fentanilo).

En general, el fentanilo o congénere de fentanilo se pueden disponer en varias formulaciones. Las formulaciones de ejemplo se describen con más detalle a continuación, así como en la Publicación de PCT No. WO 01/68140.

30 *Formulaciones utilizando alcoholes cíclicos*

En algunas realizaciones, la formulación comprende fentanilo o congénere de fentanilo y un alcohol de peso molecular bajo (por ejemplo, PM inferior a aproximadamente 300 g/mol), particularmente un alcohol cíclico. En estas realizaciones, el fentanilo o congénere de fentanilo está presente en la formulación en una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 750 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 450 mg/ml, de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 400 mg/ml, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 400 mg/ml, de aproximadamente 75 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, o de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml. Entre los alcoholes de peso molecular bajo se incluyen aquellos que son farmacéuticamente aceptables y que preferiblemente comprenden un grupo aromático (es decir, un alcohol cíclico) y que son relativamente inmiscibles en agua (por ejemplo, menos de aproximadamente 5, menos de aproximadamente 4, menos de aproximadamente 3, menos de aproximadamente 2, menos de aproximadamente 1 gramo se puede disolver en 25 ml de H₂O), incluyendo, pero sin limitación, alcohol bencílico, y derivados del mismo. Pequeñas cantidades de otras sustancias farmacéuticamente aceptables, tales como otros alcoholes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol, o agua, también pueden estar presentes, y, si lo están, están presentes en una cantidad inferior a aproximadamente 10%, inferior a aproximadamente 5%, o inferior a aproximadamente 1%. En una realización particular, la formulación comprende fentanilo o congénere de fentanilo en 100% de alcohol bencílico.

En otras realizaciones, la formulación comprende fentanilo o un congénere de fentanilo, un tensoactivo no iónico y un éster de alcohol, por ejemplo, un éster de un alcohol de peso molecular bajo tal como se ha descrito anteriormente. En estas realizaciones, el fentanilo o congénere de fentanilo está presente en la formulación en una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 450 mg/ml, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, de aproximadamente 75 mg/ml a aproximadamente 275 mg/ml, o de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml. Entre los ésteres de alcohol se incluyen aquellos que son farmacéuticamente aceptables, que preferiblemente comprenden un grupo aromático y que son insolubles en agua, incluyendo, pero sin limitación, benzoato de bencilo y derivados del mismo. Pequeñas cantidades de sustancias farmacéuticamente aceptables, tales como alcoholes farmacéuticamente aceptables u otros ésteres de alcohol farmacéuticamente aceptables, o agua, también pueden estar presentes, y, si lo están, están presentes en una cantidad inferior a aproximadamente 10%, inferior a aproximadamente 5%, o inferior a aproximadamente 1%. En una realización particular, el éster de alcohol es 100% de benzoato de bencilo.

En la formulación también se pueden utilizar tensoactivos no iónicos adecuados, incluyendo, pero sin limitación, polisorbato, por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60; trioleato de sorbitano; polioxietileno polioxipropilenglicol, por ejemplo, polioxietileno(160)glicol y polioxipropileno(30)glicol. Otros tensoactivos no iónicos que son adecuados para su uso en las formulaciones de la presente invención incluyen tensoactivos no iónicos del tipo de éster polihidroxi alcohólico de ácido graso, tal como monolaurato, monooleato, monoestearato o monopalmitato de sorbitano, triestearato o trioleato de sorbitano, aductos de polioxietileno y ésteres polihidroxi alcohólicos de ácido graso, tales como monolaurato, monooleato, monoestearato, monopalmitato, triestearato o trioleato de polioxietileno sorbitano, ésteres de polietilenglicol de ácido graso, tales como estearato de polioxietileno, estearato de polietilenglicol

ES 2 312 606 T3

400, estearato de polietilenglicol 200, en particular copolímeros en bloque óxido de etileno-óxido de propileno de los PluronicTM (Wyandotte) o SynperonicTM (ICI). En realizaciones particulares, el tensoactivo no iónico es polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60 o trioleato de sorbitano, o mezclas de uno o más de los anteriores.

5 En general, un tensoactivo no iónico está presente en la formulación en una concentración de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, de aproximadamente 75 mg/ml a aproximadamente 175 mg/ml, o de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml. En una realización particular, el tensoactivo no iónico está presente en la formulación a 100 mg/ml.

10 *Liberación de fentanilo o congéneres de fentanilo*

La formulación de fentanilo o congénere de fentanilo se libera desde el dispositivo de liberación de fármacos en una dosis que es terapéuticamente eficaz en la reducción del dolor (por ejemplo, suficiente para conseguir el tratamiento sustancial del dolor). En realizaciones de ejemplo, la velocidad de liberación de sufentanilo es de aproximadamente 3, 6, 7, 10 ó 13 microgramos por hora; la velocidad de liberación de fentanilo es de aproximadamente 25, 45, 53, 75, 98 microgramos por hora. En ciertas realizaciones, el dispositivo libera el fármaco a una velocidad de aproximadamente 10 $\mu\text{g/h}$ siendo la concentración de fármaco de aproximadamente 104,4 mg/ml a 105 mg/ml. En otras realizaciones, la velocidad de liberación puede ser de aproximadamente 20 microgramos por hora a 25 microgramos por hora, siendo la concentración de fármaco de aproximadamente 208,7 mg/ml a 209 mg/ml.

En general, la administración de fentanilo o congénere de fentanilo según la presente invención se puede sostener durante varios días (por ejemplo, por lo menos aproximadamente 3 días, normalmente por lo menos 3 a 5 días o más) hasta varios meses o años. Habitualmente, la liberación se puede continuar durante un periodo que varía desde aproximadamente 1 mes hasta aproximadamente 12 meses o más. Las formulaciones de concentración elevada de fentanilo o congénere de fentanilo son de particular interés y se disponen mediante las formulaciones descritas en la presente invención.

Preferiblemente, la liberación de fentanilo o congénere de fentanilo se produce a una velocidad o intervalo de velocidades preseleccionadas sustancialmente constantes (por ejemplo, la cantidad de fármaco por unidad de tiempo, o volumen de formulación de fármaco por unidad de tiempo). El fármaco se libera preferiblemente a un caudal volumétrico bajo de aproximadamente 0,01 $\mu\text{l/día}$ hasta aproximadamente 2 ml/día, preferiblemente de aproximadamente 0,04 $\mu\text{l/día}$ a aproximadamente 1 ml/día, generalmente de aproximadamente 0,2 $\mu\text{l/día}$ a aproximadamente 0,5 ml/día, habitualmente de aproximadamente 2,0 $\mu\text{l/día}$ a aproximadamente 0,25 ml/día.

La liberación de fármaco en un punto subcutáneo a un caudal volumétrico bajo es una realización particularmente preferida de la presente invención. En una realización, un dispositivo de liberación de fármacos proporciona una liberación subcutánea sustancialmente continua a una velocidad de aproximadamente 0,01 $\mu\text{g/hora}$ hasta aproximadamente 200 $\mu\text{g/hora}$, normalmente de aproximadamente 0,01 $\mu\text{g/hora}$, 0,25 $\mu\text{g/hora}$ o 3 $\mu\text{g/hora}$ hasta aproximadamente 85 $\mu\text{g/hora}$, siendo velocidades de liberación de ejemplo adicionales de aproximadamente 0,25 $\mu\text{g/hora}$, aproximadamente 1 $\mu\text{g/hora}$, normalmente aproximadamente 5 μg por hora hasta aproximadamente 20 $\mu\text{g/hora}$, de aproximadamente 5 μg por hora hasta aproximadamente 10 μg por hora, de aproximadamente 10 $\mu\text{g/hora}$ hasta aproximadamente 20 $\mu\text{g/hora}$, siendo de interés aproximadamente 5 $\mu\text{g/hora}$, aproximadamente 10 $\mu\text{g/hora}$ o aproximadamente 20 $\mu\text{g/hora}$, siendo generalmente la liberación de hasta aproximadamente 200 $\mu\text{g/hora}$ y normalmente inferior o aproximadamente igual a 5 $\mu\text{g/hora}$, 10 $\mu\text{g/hora}$ o 20 $\mu\text{g/hora}$. Habitualmente, la liberación es entre aproximadamente 5 $\mu\text{g/hora}$ hasta aproximadamente 100 $\mu\text{g/hora}$. En una realización específica de ejemplo, el sufentanilo se libera a una velocidad de aproximadamente 0,01 $\mu\text{g/hora}$, 0,1 $\mu\text{g/hora}$, 0,25 $\mu\text{g/hora}$, 1 $\mu\text{g/hora}$ y normalmente inferior a o aproximadamente igual a 5 $\mu\text{g/hora}$, 10 $\mu\text{g/hora}$ o 20 $\mu\text{g/hora}$, hasta generalmente aproximadamente 200 $\mu\text{g/hora}$. Las cantidades apropiadas de fentanilo o congénere de fentanilo se pueden determinar fácilmente por un técnico en la materia en base, por ejemplo, a la potencia relativa de estos fármacos. La dosis real de fármaco liberado variará con una serie de factores, tales como la potencia y otras propiedades del fármaco seleccionado utilizado (por ejemplo, lipofilia, etc.).

Por ejemplo, para la liberación subcutánea de fentanilo, el fármaco se puede liberar a una velocidad de aproximadamente 0,1 $\mu\text{g/hora}$ hasta aproximadamente 2000 $\mu\text{g/hora}$, normalmente de aproximadamente 0,01 $\mu\text{g/hora}$, 2,5 $\mu\text{g/hora}$ o 30 $\mu\text{g/hora}$ hasta aproximadamente 850 $\mu\text{g/hora}$, siendo velocidades de liberación de ejemplo adicionales de aproximadamente 2,5 $\mu\text{g/hora}$, aproximadamente 10 $\mu\text{g/hora}$, normalmente aproximadamente 50 μg por hora hasta aproximadamente 200 $\mu\text{g/hora}$, de aproximadamente 50 μg por hora hasta aproximadamente 100 μg por hora, de aproximadamente 100 $\mu\text{g/hora}$ hasta aproximadamente 200 $\mu\text{g/hora}$, siendo generalmente la liberación de hasta aproximadamente 2000 $\mu\text{g/hora}$ y normalmente inferior o aproximadamente igual a 50 $\mu\text{g/hora}$, 100 $\mu\text{g/hora}$ o 200 $\mu\text{g/hora}$. Habitualmente, la liberación es entre aproximadamente 50 $\mu\text{g/hora}$ hasta aproximadamente 1000 $\mu\text{g/hora}$. En una realización específica de ejemplo, el fentanilo se libera a una velocidad de aproximadamente 0,1 $\mu\text{g/hora}$, 1 $\mu\text{g/hora}$, 2,5 $\mu\text{g/hora}$, 10 $\mu\text{g/hora}$ y normalmente inferior a o aproximadamente igual a 50 $\mu\text{g/hora}$, 100 $\mu\text{g/hora}$ o 200 $\mu\text{g/hora}$, hasta generalmente aproximadamente 2000 $\mu\text{g/hora}$.

65 *Dispositivos de liberación de fármacos para su uso en la presente invención*

El dispositivo de liberación de fármacos de la presente invención es un dispositivo adaptado para la implantación, que comprende una carcasa que define un depósito en el que está contenido el fármaco y que comprende una bomba que realiza un movimiento para la salida del fármaco del depósito y en dirección al sitio de liberación, después de

ES 2 312 606 T3

lo cual el fármaco se transporta a través de la circulación sistémica al sitio de acción. En realizaciones de particular interés, comprende una bomba en miniatura. En ciertas realizaciones de particular interés, la bomba es una bomba osmótica. Los dispositivos de liberación de fármacos adecuados para su uso en la presente invención pueden tener una velocidad de liberación fija o ajustable y pueden ser rellenables.

El dispositivo comprende además un elemento de dilatación térmica, el cual define una vía (u orificio) de paso de flujo. La vía de paso de flujo comprende una entrada, una salida, y un canal de dilatación térmica entre la entrada y la salida. El canal de dilatación térmica compensa la dilatación térmica de una formulación líquida de fármaco contenida en un depósito del dispositivo después de la implantación en el cuerpo del sujeto (es decir, a medida que aumenta la temperatura de la formulación líquida desde la temperatura de almacenamiento hasta la temperatura corporal). En varias realizaciones de ejemplo, el elemento de dilatación térmica comprende un tapón guía o un tapón guía y una pared interna de la carcasa del dispositivo. La vía de paso de flujo se puede definir mediante el tapón guía, las superficies de contacto del tapón guía y una pared interna de la carcasa del dispositivo en la que se acomoda el tapón guía, o ambos el tapón guía y las superficies de contacto del tapón guía y la pared interna de la carcasa.

En el canal de dilatación térmica tiene lugar la dilatación térmica de la formulación del depósito sin afectar de manera significativa a la velocidad de liberación por el dispositivo. La vía de paso de flujo también es de una longitud y dimensión que facilita la liberación controla de la formulación de fármaco cuando se utiliza el dispositivo. De este modo, esta vía de paso de flujo especializada proporciona una liberación precisa del fármaco y minimiza la difusión tanto dentro como fuera del dispositivo de salida. El elemento de dilatación térmica se describe con más detalle a continuación.

El dispositivo puede comprender además una válvula, la cual proporciona generalmente un depósito sellado para evitar la pérdida de formulación de fármaco desde el depósito antes de su uso, manteniendo el depósito cerrado de manera segura hasta la implantación. La válvula está situada en la vía de paso de flujo y puede estar, por ejemplo, acomodada en un tapón guía del elemento de dilatación térmica que, a su vez, está situado en la carcasa del dispositivo. La válvula se describe con más detalle a continuación.

El dispositivo de liberación de fármacos se puede implantar en cualquier punto de implantación adecuado utilizando procedimientos y dispositivos conocidos en la técnica. En general, la colocación del dispositivo de liberación de fármacos se puede realizar utilizando procedimientos y herramientas que son conocidos en la técnica y se puede llevar a cabo en condiciones asépticas con por lo menos cierta anestesia local o general administrada al sujeto. El dispositivo de liberación de fármacos se puede implantar utilizando un implantador tal como el dispositivo proporcionado en, por ejemplo, la patente de diseño de Estados Unidos No. D402.757, o el Certificado de Registro del diseño de Nueva Zelanda No. 29353. La extracción y/o sustitución de los dispositivos de liberación de fármacos también se puede llevar a cabo utilizando herramientas y procedimientos que son fácilmente disponibles.

En general, las bombas adecuadas para su uso en los dispositivos de liberación de fármacos de la presente invención son aquellas que pueden liberar fármaco a una dosis baja, por ejemplo, para sufentanilo de aproximadamente 0,01 $\mu\text{g}/\text{hora}$ hasta aproximadamente 200 $\mu\text{g}/\text{hora}$ y preferiblemente a un caudal volumétrico bajo, por ejemplo, del orden de nanolitros a microlitros por día. En una realización, se produce un caudal volumétrico de aproximadamente 0,01 $\mu\text{l}/\text{día}$ a aproximadamente 2 $\text{ml}/\text{día}$ mediante la liberación de aproximadamente 80 $\mu\text{l}/\text{hora}$ durante un periodo de 24 horas, fluctuando la velocidad de liberación durante este periodo de 24 horas en aproximadamente $\pm 5\%$ a 10%. En ciertas realizaciones, la bomba realiza una liberación de fármaco (por ejemplo, sufentanilo) a una velocidad de aproximadamente 10 microgramos/h siendo la concentración de sufentanilo aproximadamente 104,4 mg/ml . En otras realizaciones, la velocidad de liberación puede ser de aproximadamente 20 microgramos/h, siendo la concentración de sufentanilo aproximadamente 208,7 mg/ml .

En general, la bomba para su uso en los dispositivos de la presente invención puede ser una bomba osmótica, una bomba electroquímica, una bomba electroosmótica, una bomba de presión de vapor, una bomba de electrodifusión, una bomba electrolítica, una bomba efervescente, una bomba piezoeléctrica, etc. Las bombas basadas en bombas de infusión mecánicas o electromecánicas también pueden ser adecuadas para su uso en la presente invención. Entre los ejemplos de dichos dispositivos se incluyen aquellos descritos en, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos Nos. 4.692.147; 4.360.019; 4.487.603; 4.360.019; 4.725.852, y similares. Generalmente se prefieren las bombas y otros sistemas convectivos debido a su liberación generalmente más consistente y controlada con el tiempo. Los sistemas convectivos en general proporcionan un movimiento en masa de la formulación hacia fuera del depósito (en contraste con el movimiento de la formulación por difusión).

Las bombas osmóticas son particularmente preferidas debido a sus ventajas combinadas de liberación controlada más consistente y de tamaño relativamente pequeño. De las bombas osmóticas, la bomba osmótica DUROS[®] es particularmente preferida (véase, por ejemplo, WO 97/27840 y las Patentes de Estados Unidos Nos. 5.985.305 y 5.728.396).

En una realización, el dispositivo de liberación controlada de fármaco es una bomba osmótica, siendo las bombas osmóticas de particular interés aquellas que realizan la liberación de formulación desde el depósito a un caudal volumétrico de aproximadamente 0,01 $\mu\text{l}/\text{día}$ hasta aproximadamente 100 $\mu\text{l}/\text{día}$ (por ejemplo, de aproximadamente 0,0004 $\mu\text{l}/\text{hora}$ hasta aproximadamente 4 $\mu\text{l}/\text{hora}$), preferiblemente de aproximadamente 0,04 $\mu\text{l}/\text{día}$ hasta aproximadamente 10 $\mu\text{l}/\text{día}$, generalmente de aproximadamente 0,2 $\mu\text{l}/\text{día}$ hasta aproximadamente 5 $\mu\text{l}/\text{día}$, habitualmente de aproxima-

damente 0,5 μ l/día hasta aproximadamente 1 μ l/día. En una realización, la velocidad de liberación volumen/tiempo es sustancialmente constante (por ejemplo, la liberación se produce generalmente a una velocidad de \pm aproximadamente 5% a 10% del volumen citado durante el periodo de tiempo citado.

5 Entre los dispositivos impulsados osmóticamente de ejemplo adecuados para su uso en la presente invención se incluyen, pero no necesariamente se limitan a, aquellos descritos en las Patentes de Estados Unidos Nos. 3,760,984; 3,845,770; 3,916,899; 3,923,426; 3,987,790; 3,995,631; 3,916,899; 4,016,880; 4,036,228; 4,111,202; 4,111,203; 4,203,440; 4,203,442; 4,210,139; 4,327,725; 4,627,850; 4,865,845; 5,057,318; 5,059,423; 5,112,614; 5,137,727; 5,234,692; 5,234,693; 5,728,396; y similares.

10 El material de la carcasa del dispositivo de liberación está adaptado para la completa implantación en un sujeto, y como tal es de un material que proporciona la retención de la formulación del fármaco en el dispositivo (es decir, impermeable al fármaco) y para la exclusión de fluidos corporales en el medio desde el depósito que contiene la formulación de fármaco (es decir, impermeable a fluidos corporales o fluidos de otros medios de uso). La carcasa también debe seleccionarse, de manera que la carcasa soporta presiones ejercidas sobre el dispositivo durante el almacenamiento, implantación y uso. De este modo, la carcasa puede comprender un polímero no reactivo o un metal o aleación biocompatibles. En una realización de particular interés, la carcasa comprende un metal, por ejemplo, acero inoxidable. Entre otros materiales metálicos adecuados para su uso en el depósito del dispositivo de liberación de fármacos se incluyen titanio, platino, tántalo, oro y sus aleaciones; aleaciones ferrosas recubiertas de oro; titanio, acero inoxidable, tántalo, oro y sus aleaciones, así como otras aleaciones ferrosas, recubiertas de platino; aleaciones cobalto-cromo; y acero inoxidable, titanio, platino, tántalo, oro y sus aleaciones recubiertas de nitrógeno de titanio. La carcasa puede comprender una aleación metálica, particularmente se prefiere titanio o una aleación de titanio que tiene más de un 60%, a menudo más de un 85% de titanio para la mayoría de aplicaciones críticas con el tamaño. Entre los polímeros adecuados se incluyen, pero no necesariamente se limitan a, polímeros de acrilonitrilo, tales como polímero acrilonitrilo-butadieno-estireno, y similares; polímeros halogenados, tales como politetrafluoroetileno, poliuretano, policlorotrifluoroetileno, copolímero de tetrafluoroetileno y hexafluoropropileno; vinilacetato de polietileno (EVA), políamida; polisulfona; policarbonato; polipropileno; copolímero de cloruro de polivinilo-acrílico; policarbonato-acrilonitrilo-butadieno-estireno; poliestireno; polímeros celulósicos; y similares. Se describen más polímeros de ejemplo en *The Handbook of Common Polymers*, Scott y Roff, CRC Press, Cleveland Rubber Co., Cleveland, Ohio (1971).

La figura 8 proporciona un ejemplo de un sistema útil en la presente invención, y que comprende una bomba osmótica. El dispositivo 100 comprende una carcasa 50, que define un depósito 30. La carcasa 50 está adaptada para contener o para estar conectada operativamente a un elemento de dilatación térmica 5, que, a su vez, comprende un pistón 41, un motor osmótico 42 y una membrana semipermeable hinchable con agua 500. La carcasa 50 está ajustada con un elemento de dilatación térmica 5 de ejemplo, que en esta realización proporciona un canal de dilatación térmica y también sirve como mecanismo de válvulas y control. Es decir, el elemento de dilatación térmica 5 define una vía de paso de flujo en la que tiene lugar la dilatación térmica, facilita la liberación controlada e inhibe la retrodifusión y, en esta realización, comprende una válvula que mantiene la circulación de flujo cerrada hasta su uso. En esta realización, el elemento de dilatación térmica 5 comprende un tapón guía 15 y una pared interna de la carcasa 50 y define una vía de paso de flujo, parte de la cual está marcada como 20b. El émbolo de la válvula 18, que está acomodado en el tapón guía 15, se muestra en la posición cerrada con el miembro del cuello de la válvula 12c proporcionando el cierre del depósito 30. Esta configuración cerrada es adecuada para evitar pérdidas de formulación de fármaco durante el almacenamiento y transporte. En el uso, el dispositivo 100 está implantado y se abre el émbolo de la válvula 18 para proporcionar una vía de paso de flujo para la formulación desde el depósito 30 y salga por la salida 45 de liberación. Tras la implantación, el agua del medio que rodea el dispositivo implantado se moverá a través de la membrana semipermeable 500 debido al potencial osmótico creado por el motor osmótico 42, donde la presión producida de esta manera provocará que el pistón 41 se mueva hacia el depósito 30, forzando a que la formulación en el depósito 30 salga por el orificio 40.

50 *Elementos de dilatación térmica y válvulas de ejemplo*

Tal como se ha indicado anteriormente, el dispositivo de liberación de fármacos comprende un elemento de dilatación térmica que define una vía de paso de flujo y, opcionalmente, una válvula que mantiene la vía de paso de flujo cerrada hasta que se utiliza el dispositivo (por ejemplo, en la implantación o justo antes de la misma).

El elemento de dilatación térmica, que define una vía de paso de flujo que comprende una entrada, una salida y un canal de dilatación térmica entre la entrada y la salida. El canal de expansión compensa la dilatación térmica la dilatación térmica de una formulación de fármaco líquida contenida en un depósito del dispositivo. En varias realizaciones de ejemplo, el elemento de dilatación térmica comprende una vía de paso de flujo que está por lo menos parcialmente definida por un tapón guía, el cual puede estar acomodado en la carcasa. En otras realizaciones, el elemento de dilatación térmica comprende una vía de paso de flujo que está por lo menos parcialmente definida por un tapón guía acomodado en la carcasa del dispositivo y por el tapón guía y una pared interna de la carcasa. De este modo, la vía de paso de flujo del elemento de dilatación térmica puede estar definida por el tapón guía, las superficies de contacto del tapón guía y una pared interna de la carcasa del dispositivo en la que se acomoda el tapón guía, o ambos, el tapón guía y las superficies de contacto del tapón guía y la pared interna de la carcasa.

ES 2 312 606 T3

El elemento de dilatación térmica está situado generalmente en el dispositivo en relación con la bomba, de manera que la acción de la bomba desplaza la formulación desde el depósito y a través de la vía de paso de flujo definida por la entrada, salida y canal de dilatación térmica del elemento de dilatación térmica. En algunas realizaciones, el elemento de dilatación térmica se encuentra opuesto a la bomba. En realizaciones específicas complementarias, la vía de paso de flujo es más larga (por ejemplo, helicoidal) y se extiende desde el depósito de formulación hasta la salida de la formulación. La entrada del elemento de dilatación térmica está situada adyacente y en comunicación de fluidos con el depósito.

La entrada y el canal de dilatación térmica del elemento de dilatación térmica son de un diámetro más grande que el extremo de la vía de paso de flujo que define la salida de liberación. La abertura estrecha de la salida de la liberación facilita la liberación regulada de la formulación desde el depósito sin absorber la formulación fuera del depósito, a la vez que se evita la filtración de fluidos del organismo alrededor del dispositivo de liberación de fármacos en el depósito de fármaco, por ejemplo, debido a la retrodifusión.

La parte del elemento de dilatación térmica de diámetro más grande adyacente a la entrada que, a su vez, se encuentra adyacente al depósito de formulación, sirve como canal de dilatación térmica. En la parte del canal de control de dilatación térmica del elemento de dilatación térmica tiene lugar la dilatación térmica de la formulación de fármaco del dispositivo, cuya dilatación térmica se puede producir con, por ejemplo, cambios en la temperatura en el medio en el que reside el dispositivo. Entre los ejemplos de dichos cambios de temperatura se incluyen aquellos que pueden estar asociados con fluctuaciones en las temperaturas de almacenamiento y con el movimiento del dispositivo desde un medio "estantería" con una temperatura de almacenamiento (por ejemplo, temperatura ambiente o más fría) hasta un medio con temperatura corporal tras la implantación del dispositivo en un paciente humano o animal. El canal de dilatación térmica de la vía de paso de flujo reduce de este modo el riesgo o previene efectos repentinos perjudiciales (por ejemplo, liberación de fármaco fuera de un intervalo aceptable de un perfil de liberación).

En una realización de particular interés, el elemento de dilatación térmica está ajustado con una válvula posicionada en la vía de paso de flujo para proporcionar un sistema cerrado hasta que la válvula actúe y se abra la vía de paso de flujo antes de su uso. La válvula para facilitar el transporte, previene la pérdida o evaporación del contenido del depósito antes de su uso y para la vida media del dispositivo y proporciona una mejor estabilidad de la formulación de fármaco antes de su uso (por ejemplo, evitando el acceso de aire o fluidos al depósito).

La figura 5 muestra un ejemplo de un elemento de dilatación térmica 5 que muestra las características descritas anteriormente. El elemento de dilatación térmica 5 comprende un tapón guía 15, que comprende un montaje del anillo inferior y superiores 16, 20 y un émbolo de válvula 18, con la válvula 12 ajustada en la carcasa 50, lo cual define el depósito 30 para contener una formulación de fármaco a liberar desde el dispositivo 100. Tal como se ha descrito anteriormente, la carcasa o cuerpo de la bomba 50 puede estar fabricada de titanio, por ejemplo, o de otros materiales estructurales relativamente rígidos y biocompatibles, tales como aleaciones de platino, tungsteno, oro, acero inoxidable de grado médico u otros metales o aleaciones inertes, plásticos tales como polietilenos, nylons, PETS, etc.

En esta realización, el elemento de dilatación térmica 5 está fijado por lo menos parcialmente en la carcasa 50 para formar un sistema de depósito 30 cerrado para el almacenamiento del dispositivo 100 y para la liberación controlada de fármaco/agente beneficioso después de la acción de la válvula. Una vía de paso de flujo definida por el elemento de dilatación térmica 5 está dispuesta de manera adyacente al depósito 30 con una entrada de la vía de paso de flujo en contacto o en comunicación de fluidos con el fármaco/agente beneficioso contenido en el depósito 30. El montaje del anillo inferior en este ejemplo incluye un miembro de reposo de la válvula 12 ajustado en un anillo inferior 16 y por lo menos un anillo en forma de O 14 que forma un cierre entre el miembro de reposo de la válvula 12 y las paredes internas de la carcasa 50. El miembro de la válvula 12 puede estar formado de polietileno de peso molecular ultraelevado (UHMWPE), o polietileno, u otro polímero biocompatible que muestre características de suficiente resistencia y baja fluencia para usarse como una base de la válvula con émbolo 18 que actúa en su contra, por ejemplo, (pero sin limitación): fluoroelastómero (VitonTM), polietileno de alta o baja densidad, polietileno de lineal de baja densidad, etc.

El montaje del anillo inferior está ajustado a presión (por ejemplo, con aproximadamente 150 libra-pie en este ejemplo) o en cualquier caso está fijado de manera segura en la carcasa 50, de manera que la parte inferior del miembro de reposo de la válvula 12 está en contacto con el contenido del depósito 30. Dado que el montaje del anillo inferior está colocado frente al depósito 30, cualquier aire existente entre ellos se extrae mediante una línea de vacío extraíble (no mostrada) insertada a través del cuello de la válvula 12c y el miembro de reposo de la válvula está colocado, de manera que se forma un menisco 13 formado por la parte superior de la formulación en el depósito 30, en la parte superior del cono inferior 12d formado en el miembro de reposo de la válvula 12. El cono inferior 12d en esta realización actúa para centrar o canalizar la formulación en el cuello del miembro de reposo de la válvula 12, siendo útil de este modo como entrada de la vía de paso de flujo definida por un elemento de dilatación térmica 5.

El anillo inferior 16 está anclado en los apoyaderos 12a, 12b del miembro de reposo de la válvula 12 para proporcionar una estabilidad adicional a la colocación del miembro de reposo de la válvula 12 y para proporcionar integridad al montaje del anillo inferior durante la inserción en la carcasa 50. El anillo inferior 16 puede estar formado de titanio, por ejemplo, o de otros materiales estructurales relativamente rígidos y biocompatibles, tales como aleaciones de platino, tungsteno, oro, acero inoxidable de grado médico u otros metales o aleaciones inertes, plásticos tales como polietilenos, nylons, PETS, etc. y proporciona una función de anclaje superior debido a la mayor área superficial de contacto entre el anillo inferior 16 y las paredes internas de la carcasa 50 (en relación con el área superficial de contacto

ES 2 312 606 T3

entre el miembro de reposo de la válvula 12 y la carcasa 50) y/o haciendo que el anillo inferior 16 tenga un diámetro externo ligeramente superior al diámetro externo más grande del miembro de la válvula 12 con el fin de desarrollar fuerzas compresivas relativamente más grandes cuando se inserta en la carcasa 50. El anclado con los apoyaderos 12a, 12b evita el movimiento del miembro base de la válvula hacia arriba o hacia abajo con respecto a la carcasa 50, colocándolo de este modo en contacto de manera firme con la formulación en el depósito 30.

El anillo o anillos en forma de O 14 proporcionan una seguridad adicional de que no se producen pérdidas/evaporación del fármaco/agente beneficioso entre el miembro de reposo de la válvula 12/montaje del anillo inferior y la carcasa 50. El anillo o anillos en forma de O inferiores 14 pueden estar hechos de VITON™ o cualquier otro caucho biocompatible o polímeros adecuados para realizar la función de cierre indicada, por ejemplo (pero sin limitarse a): caucho de silicona, butil caucho, C-flex™, fluoroelastómero, polietileno de alta o baja densidad, polietileno lineal de baja densidad.

Se fija un montaje del anillo superior en el extremo abierto de la carcasa 50 con el extremo inferior del anillo superior colindante con el extremo superior del montaje del anillo superior para completar el elemento de dilatación térmica 5. El montaje del anillo superior en este ejemplo incluye un émbolo 18, ajustado en un anillo superior 20 y por lo menos un anillo en forma de O 22 formando un cierre entre ellos. Dado que el émbolo 18 se diseña para deslizarse en el anillo superior 20, el anillo en forma de O 22 puede estar situado entre una pareja de apoyaderos 18a, 18b, para mantener el anillo en forma de O 22 en la misma posición en relación con el émbolo 18 a medida que se desliza el émbolo 18. Los apoyaderos 18a, 18b mantienen la posición relativa del anillo o anillos en forma de O 22 permitiendo a la vez que el anillo o anillos en forma de O 22 se deslicen o enrollen a lo largo de las paredes internas del anillo superior 20, todo ello manteniendo el cierre entre el émbolo 18 y el anillo superior 20.

El apoyadero 18a también colinda con el apoyadero 20a del anillo superior 20 durante la inserción del montaje del anillo superior en el montaje válvula/tapón guía 5. El émbolo 18 y el anillo superior 20 se adaptan de manera que tras el ajuste en la carcasa 50, la colindancia de los apoyaderos 20a, 18a asegura que el cierre del émbolo correspondiente al émbolo se coloque adecuadamente en el cuello de la válvula 12c correspondiente a la válvula 12 donde se acomoda con la válvula, cuando el extremo inferior del tapón guía superior 20 colinda con el extremo superior del tapón guía inferior 16. El montaje del anillo superior se coloca firmemente en la carcasa 50 mediante el ajuste a presión (por ejemplo, con aproximadamente 50 libras-pie (222 N)) o mediante otro procedimiento de fijación tenso de fluido y vapor, de manera que el depósito 30 se convierte en un sistema cerrado para el almacenamiento en estantes. Mediante el ajuste a presión de los componentes tal como se ha descrito, el elemento de dilatación térmica 5 puede soportar presiones de retroceso (es decir, presiones proporcionadas por el fármaco impulsado por el sistema de bombeo) de hasta aproximadamente 5000 psi (3,45E07 Pa). Debido a que la mayoría de sistemas de bombeo están diseñados para devolver aproximadamente 1000 psi (6,89E06 Pa), esta disposición proporciona más de un margen adecuado de seguridad. El cierre formado entre el cierre del émbolo 18c y el cuello de la válvula 12c forma un cierre firme del fluido y el vapor, a la vez que el anillo o anillos en forma de O 22 proporcionan una seguridad adicional de que no se producen pérdidas/evaporación del fármaco/agente beneficioso entre el émbolo 18 y el anillo superior 20 al medio. El anillo superior 20 y el émbolo 18 pueden estar hechos de titanio, por ejemplo, u otro material estructural relativamente rígido y biocompatible, tal como los descritos previamente. El anillo o anillos en forma de O superiores 22 pueden estar hechos de VITON™ o cualquier otro material biocompatible descrito anteriormente para su uso en la fabricación del anillo en forma de O 14.

Se puede disponer de una ranura de localización 18d en el émbolo 18 para asegurar la correcta colocación del émbolo 18 en relación al anillo superior 20, que en última instancia asegura el posicionamiento y el cierre correctos del cierre del émbolo 18c del émbolo en el cuello de la válvula 12c tras el montaje. Dado que el émbolo 18 es deslizante con respecto al anillo superior 20, es posible que el émbolo 18 se pueda impulsar involuntariamente o se deslice hacia abajo, por lo menos parcialmente en relación al anillo superior 20 durante el montaje. Esto podría dar lugar a un cierre de émbolo dilatante 18c por debajo del cuello de la válvula 12c, de manera que no se formaría un cierre adecuado para el almacenamiento en un estante. La ranura de localización 18d se forma en una posición a lo largo del émbolo 18 que asegura que, mientras la ranura de localización 18d sea visible, se asegura que el émbolo 18 se localice con el apoyadero 18a colindante con el apoyadero 20a, o el émbolo 18 está por lo menos suficientemente alto en relación con el anillo superior 20, de manera que el cierre del émbolo 18c se acomodará con la base de la válvula 12 en el cuello de la válvula 12c.

Mediante el montaje de las partes superiores e inferiores de los anillos tal como se ha descrito anteriormente, la válvula 12 del elemento de dilatación térmica 5 en esta realización convierte el depósito 30 a un depósito del sistema cerrado, cerrando de este modo el contenido del depósito 30 (fármaco/agente beneficioso) para el almacenamiento en estante del dispositivo 100 y evitando pérdidas o la evaporación del fármaco/agente beneficioso desde el depósito 100 durante el almacenamiento y siempre y cuando la válvula 12 del elemento de dilatación térmica se mantenga en la configuración mostrada en la figura 5.

Cuando llega el momento de implantar el dispositivo 100 o en cualquier caso colocarlo en un medio para su uso, la válvula 12 es accionada (por ejemplo, manualmente) mediante la presión sobre el émbolo 18 tal como se muestra en la figura 6, abriendo de este modo el depósito 30 hacia la vía de paso de flujo que conduce fuera del dispositivo 100 para la liberación del fármaco/agente beneficioso al medio de uso. En este ejemplo de las figuras 5 y 6, el émbolo 18 se presiona en relación con la carcasa 50 hasta una posición en la que la parte superior del émbolo 18 se nivela sustancialmente con el extremo superior del anillo superior 20. El accionamiento/presión del émbolo 18 requiere

ES 2 312 606 T3

aproximadamente 3-4 libra-pie (13,3-17,8 N), por ejemplo, y una vez presionado, el anillo superior en forma de O 22 mantiene el émbolo en la posición presionada contra fuerzas de hasta aproximadamente 0,5 libra-pie (2,2 N). Esta acción fuerza el cierre del émbolo 18c fuera del cuello de la válvula 12c y dentro del volumen definido por el cono inferior 12d, rompiendo así el cierre formado entre el cierre del émbolo 18c y la base de la válvula (es decir, el cuello de la válvula 12c), abriendo de este modo la vía de paso de flujo a la entrada adyacente al depósito de formulación a través del miembro de reposo de la válvula 12 entre el cuello de la válvula 12c y el émbolo 18. Esta vía de paso de flujo conecta con un espacio definido entre el émbolo 18 y el cono superior 12e formado en el miembro de reposo de la válvula, que a su vez, fluye al canal 12f que conecta con la vía de paso de flujo 20b formada en el anillo superior 20 y bordeado por las paredes internas de la carcasa 50. La vía de paso de flujo completa desde el depósito 30 y la salida de liberación 20e es tal como se indica a continuación: a lo largo de las flechas 21a desde el cono inferior 12d hasta el cono superior 12e, a través del canal 12f a lo largo de la flecha 21b, a través del canal 20b definido por una pared de la carcasa 50 y una pared del tapón guía 15, cuyo canal se estrecha hacia el canal 20c antes de la salida a través de la salida de liberación 20e a lo largo de la flecha 21c. La vía de paso de flujo definida de este modo forma un canal (u orificio) de liberación evidentemente amplio o abierto que permite el flujo uniforme del fármaco/agente beneficioso desde el depósito 30 hasta el medio de uso durante la operación del sistema de bombeo ya que proporciona una fuerza impulsora al depósito 30.

Cuando se describe el canal de salida como “evidentemente amplio” se indica que la vía de paso de flujo está claramente abierta y no está obstruida con un tamaño suficiente para permitir un flujo claro, uniforme y no obstruido de un fluido a través de la misma. Tal como se ha indicado anteriormente, en una realización preferente, la vía (u orificio) de paso de flujo varía en su diámetro a lo largo de su longitud, de manera que la parte más ancha se encuentra adyacente al depósito de formulación y la parte más estrecha define la salida de liberación. De este modo, si la vía de paso de flujo estuviera “desenrollada” para que fuera lineal en lugar de helicoidal, la vía de paso de flujo aparecería en algunas realizaciones como una forma cónica que se estrecha desde el extremo de la entrada hacia el extremo de la salida de liberación. En la parte más ancha de la vía de paso de flujo, que incluye el canal de dilatación térmica, tiene lugar la dilatación térmica de la formulación. La parte estrecha del orificio, incluyendo la salida está adaptada para evitar o disminuir la retrodifusión de fluidos y moléculas desde el medio de uso, y minimiza además la difusión como fuerza impulsora de la liberación de fármacos, de manera que con convección es la fuerza principal responsable para la liberación de fármacos.

En el ejemplo mostrado, la vía de paso de flujo está formada como una vía espiral o helicoidal, la cual proporciona una capacidad en volumen relativamente más grande que la de una vía de flujo lineal, para unas determinadas dimensiones transversales de las vías. Las vías de flujo descritas anteriormente (incluyendo la vía de paso del anillo superior 20b y las vías que lo conectan al fármaco/agente beneficioso) proporcionan un espacio o capacidad de dilatación térmica para que el fármaco/agente beneficioso fluya después del accionamiento de la válvula del elemento de dilatación térmica (figura 6) para evitar un efecto repentino después de la implantación del dispositivo 100 en un sujeto u otro medio de uso que tenga una temperatura significativamente más elevada que provocaría la expansión del volumen del fármaco/agente beneficioso e impulsaría de este modo la cantidad de fármaco/agente beneficioso desde el depósito antes de cualquier acción de bombeo mediante el mecanismo de bombeo.

Por ejemplo, una formulación de fármaco en un dispositivo tal como se muestra podría expandirse en aproximadamente 2 microlitros en un dispositivo 100 con una carcasa de titanio después de la estabilización de la temperatura del dispositivo tras haberse movido desde, por ejemplo, la refrigeración hasta temperatura ambiente, desde temperatura ambiente hasta un medio del cuerpo humano. En tal caso, el canal de dilatación térmica del elemento de dilatación térmica se diseñaría para tener un volumen de aproximadamente 3 microlitros con el fin de tener un margen extra de seguridad para asegurar que no se liberaría repentinamente inicialmente fármaco al paciente después de la implantación. Naturalmente, los volúmenes descritos son sólo un ejemplo, y el volumen real del canal de dilatación térmica para evitar el efecto repentino variará dependiendo del volumen total del fármaco en el depósito, el área o áreas transversales del canal de dilatación térmica, el cambio de temperatura desde el primer al segundo medio, etc. Sin embargo, en general, el volumen del canal de dilatación térmica se diseñará, de manera que, después de la dilatación térmica del fármaco/agente beneficioso en el medio de uso, el fármaco/agente beneficioso se expandirá no más de aproximadamente dos tercios del camino a lo largo de la vía de paso de flujo del anillo superior 20.

La figura 14 es una vista parcial de un dispositivo de liberación de fármacos 100, que utiliza otro ejemplo de un elemento de dilatación térmica de la presente invención, cuyas realizaciones son de interés particular. Los componentes que son los mismos o sustancialmente similares en el diseño y la función a los equivalentes descritos en el ejemplo de las figuras 5 y 6 no se describen aquí. En este ejemplo, el miembro de reposo de válvula 12 puede estar formado de titanio u otro material biocompatible, similar rígido, ya que no funciona para formar un cierre con el émbolo 18 en la posición de almacenamiento mostrada en la figura 14, pero debe formar un ajuste a presión con las paredes internas de la carcasa 50 que es sustancialmente equivalente al proporcionado por el miembro de reposo de la válvula 12 y el anillo inferior 16 en el ejemplo mostrado en las figuras 5 y 6.

Un séptum o disco punzable 24 recubre el miembro de reposo de la válvula 12 de una manera ajustada y se encuentra entre el miembro de reposo de la válvula 12 y el anillo superior 20 que está ajustado a presión colindante al séptum 24, momento en el que el séptum 24 cierra de manera eficaz el depósito 30 formando un sistema cerrado adecuado para el almacenamiento sin pérdida/evaporación del fármaco/agente beneficioso contenido en el depósito 30. El séptum o disco punzable 24 puede estar fabricado de caucho de silicona, fluoroelastómero, polietileno, PET y otro caucho biocompatible, polímero o metal delgado frágil que se puede puncionar fácilmente.

ES 2 312 606 T3

El montaje del anillo superior está asegurado en el extremo abierto de la carcasa 50 de manera similar a la descrita anteriormente con el ejemplo de la figura 5, con un extremo inferior del montaje del anillo superior colindante al séptum y cerrándolo entre el anillo superior 20 y el miembro de reposo de la válvula 12. El montaje del anillo superior en este ejemplo incluye un émbolo 18, ajustado en el anillo superior 20 y por lo menos un anillo en forma de O 22 que forma un cierre entre ellos. El émbolo 18 en este ejemplo no forma un cierre con el miembro de reposo de la válvula 12, ya que esa función está proporcionada por el séptum 24. Aunque no se muestra, también se puede disponer de una ranura de localización 18d en el émbolo de este ejemplo, para proporcionar la misma función que la descrita anteriormente con respecto al ejemplo de las figuras 5 y 6.

El accionamiento de la válvula del elemento de dilatación térmica 5 abre el depósito 30 a una vía de paso de flujo que conduce fuera del dispositivo 100 para liberar el fármaco/agente beneficioso al medio de uso. El accionamiento se realiza manualmente o, en cualquier caso, presionando de manera positiva el émbolo 18 en relación con la carcasa 50 hasta una posición en la que la parte superior del émbolo 18 se encuentra sustancialmente nivelada con el extremo superior del anillo superior 20. El accionamiento/presión del émbolo 18 conduce un extremo saliente 18i del émbolo a través del séptum 24, proporcionando de este modo una abertura a través del séptum 24 y rompiendo el cierre del depósito 30. Por encima del punto 18i se dispone de una muesca, ranura, hueco u otra característica de desviación 18d en un punto que atraviesa el séptum 24 puncionado cuando el émbolo 18 se encuentra en la posición presionada, proporcionando de este modo una vía de paso de flujo más amplia o abierta para el fármaco/agente beneficioso entre el séptum 24 y el émbolo 18. La vía de paso de flujo continúa fuera por la vía de paso del anillo superior 20b de manera similar a la descrita anteriormente.

Volviendo a la figura 15, se muestra una parte de un dispositivo de liberación de fármacos 100 que utiliza una válvula de empuje o un tipo de acción de empuje para accionar la válvula del elemento de dilatación térmica 5. En este ejemplo, el miembro de reposo de la válvula 12 es similar al de la figura 14 en que puede estar fabricado de titanio u otro material biocompatible rígido y realiza la función de tanto el miembro de reposo de la válvula 12 como el anillo inferior de la figura 16. Se dispone de un anillo en forma de O 14 para evitar pérdidas/evaporación del fármaco/agente beneficioso entre el miembro de reposo de la válvula 12 y las paredes internas de la carcasa 50. Un cierre de válvula elastómero 26 (fabricado de materiales adecuados, por ejemplo, pero sin limitación a: fluoroelastómero (VITONTTM), polietileno de alta o baja densidad, polietileno lineal de baja densidad, etc.) recubre la superficie superior de la válvula 12 de manera ajustada para cerrar el depósito 30, convirtiéndolo de este modo en un sistema cerrado para el almacenamiento. En la figura 15 se puede observar claramente una vía de paso de flujo 21 que conecta el cuello de la válvula 12c con la vía de paso de flujo del anillo superior 20b y se cierra desde el cuello de la válvula 12c en la posición cerrada por el cierre de la válvula 26.

El émbolo 18 de la válvula en este ejemplo puede estar de nuevo fabricado de titanio u otro material biocompatible estructuralmente fuerte y rígido capaz de ejercer la fuerza requerida para cerrar con poca o nada distorsión el material del émbolo (por ejemplo, de aproximadamente 2-5 libra-pie (13.800-34.500 Pa)). El émbolo 18 incluye una punta roma 18e que asegura una fuerza dirigida ajustada del cierre de la válvula 26 contra las vías de paso de flujo y pueden incluso distorsionar parcialmente el cierre de la válvula 26 para asumir una posición parcialmente en el cuello de la válvula 12c tal como se muestra en la figura 15.

El anillo superior 20 es similar a las realizaciones anteriores en que contiene la vía de paso de flujo del anillo superior 20b y en que está ajustado a presión o, en cualquier caso, fijado de manera segura en la carcasa 50. Sin embargo, la parte superior del anillo superior 20 está diseñado para contener el émbolo 18 y proporciona topes 20c contra las cuales los apoyaderos superiores 18a, 18b del émbolo 18 colindan cuando está abierta la vía de paso de flujo, tal como se muestra en la figura 16. Tras el montaje, el émbolo 18 se coloca en la posición cerrada mostrada en la figura 15. Se puede bloquear mediante un tapón guía enroscado, que cuando se enrosca en el cuello del anillo superior 20, mantiene el émbolo abajo. El tapón guía también se podría presionar en el anillo 20 como un tapón guía simple no enroscado y se mantiene ahí mediante fricción.

En oposición con los ejemplos anteriores, el accionamiento se realiza mediante el tiramiento hacia atrás del émbolo 18 para la reposición del émbolo 18, de manera que al apoyadero 18a colinda con el canal 20c, abriendo de este modo el depósito a las vías de paso de flujo 12c, 21, 20b, tal como se muestra en la figura 16. Las figuras 15 y 16 no muestran los medios por los que se tira del émbolo 18, pero dichos medios pueden utilizar la elasticidad del cierre de la válvula 26 para sacar el émbolo y abrir la válvula. En dicha realización, en la posición cerrada, el émbolo se presionaría contra la resistencia elástica del cierre de la válvula y se mantendría en su lugar mediante un dispositivo adecuado tal como un perno o mediante la unión de mortaja y espiga (no mostrada), mediante lo cual el émbolo se presiona y rota, de manera que la espiga, que se proyecta desde el émbolo 18, se desliza en una ranura de la mortaja, cortada en la superficie interna del anillo 20, para mantener el émbolo en su lugar. Cuando se libera, la fuerza del cierre de la válvula empuja el émbolo hacia atrás hasta su posición por defecto (abierto). Otro diseño simple para la abertura y cierre de la válvula sería utilizar un tornillo enroscado entre el émbolo 18 y el anillo 20. Alternativamente, se puede disponer de un medio para tirar del émbolo mediante una lengüeta o parte saliente estirable de manera manual unida al émbolo, o se puede disponer mediante una simple ranura del tipo cerradura y llave en la parte superior del émbolo que permitiría estirar hacia atrás el émbolo utilizando una herramienta muy simple. Durante la operación de estiramiento, el miembro de cierre de la válvula elastomérico 26 convierte la energía potencial en energía cinética para proporcionar una fuerza conductora para el reposicionamiento del émbolo 18. Adicionalmente, el ejemplo tiene la capacidad de volver a cerrar el depósito 30, si es necesario. El "recierre" se puede realizar mediante la presión en el anillo superior 20 para devolver el émbolo 18 a la posición mostrada en la figura 15. Opcionalmente, se puede disponer de un mecanismo de cierre

ES 2 312 606 T3

(no mostrado) para bloquear el émbolo en la posición abierta mostrada en la figura 16. Dicho mecanismo de bloqueo puede ser pasivo y puede emplear los tornillos enroscados descritos anteriormente.

La figura 17 muestra otro ejemplo de un elemento de dilatación térmica 5 que tiene un mecanismo de válvulas y control que se acciona a través de la acción de tirar del émbolo desde el miembro de cierre de la válvula 12 y el cierre elastomérico 26. En este caso, se proporcionan roscas 28 entre el émbolo 18 y el anillo superior 20, de manera que el émbolo 18 se puede rotar o torsionar para trasladar su posición con respecto al anillo superior 20. De este modo, para cerrar el depósito (figura 17), el émbolo 18 rota a favor o en contra de las agujas del reloj (dependiendo de la predominancia de las roscas 28) hasta la posición mostrada en la figura 17 para ejercer una presión de cierre en el cierre elastomérico 26 y para forzarlo para conformarse con el cono superior 12e del miembro de cierre de la válvula 12, cerrando de este modo el cuello de la válvula 12c y el depósito 30 y convirtiendo el depósito 30 en un sistema cerrado para el almacenamiento.

El miembro de cierre 26 está interbloqueado con el émbolo 18 en los apoyaderos 18f y 18g para asegurar el movimiento directo positivo del miembro de cierre con los movimientos del émbolo 18 en ambas direcciones. Se puede disponer de una ranura 18h u otra herramienta que se dispongan para una configuración (por ejemplo, ranura de cabezal de Phillips, receptáculo de Allen, o similar) en el émbolo 18 para recibir una herramienta que se puede utilizar para rotar el émbolo 18. Alternativamente, se puede formar una extensión u otra conformación de agarre (no mostrada) para la extensión desde el émbolo 18 para la rotación manual del mismo.

El mecanismo de válvulas del elemento de dilatación térmica 5 del dispositivo 100 mostrado parcialmente en la figura 18 funciona de manera similar al descrita anteriormente con respecto a las figuras 5 y 6 y se muestra en una posición abierta o accionada. En este ejemplo, el miembro de reposo de la válvula 12 puede estar formado de titanio u otro material biocompatible rígido similar, ya que forma un ajuste a presión con las paredes internas de la carcasa 50 que es sustancialmente equivalente con el proporcionado por tanto el miembro de reposo de la válvula 12 como el anillo inferior 16 en el ejemplo mostrado en las figuras 5 y 6. Dado que el émbolo también está formado de titanio u otro material biocompatible rígido similar, se ajusta un anillo en forma de O 25 u otro miembro de cierre en el cierre del émbolo 18c para asegurar un cierre positivo con el cuello de la válvula 12c en la configuración cerrada. El anillo en forma de O 25 se puede situar entre una pareja de apoyaderos 18k, 18l para mantener el anillo O 25 en la misma posición en relación con el cierre del émbolo 18c a medida que el cierre del émbolo 18c se desliza con respecto al cuello de la válvula 12c.

En la solicitud PCT de no. de serie PCT/US01/43143, presentada el 21 de noviembre de 2001, y la solicitud de patente provisional en Estados Unidos de no. de serie 60/323.406 presentada el 17 de septiembre de 2001, respectivamente, se describen ejemplos adicionales de elementos de dilatación térmica y válvulas que se pueden utilizar en la presente invención.

Implementación de los dispositivos y procedimientos de la invención en sujetos

En el uso, el dispositivo de liberación de fármacos y la dosificación se seleccionan según las necesidades del sujeto y el dispositivo implantado en el sujeto.

La selección de una dosis apropiada de fentanilo o congénere de fentanilo para una paciente es importante tanto por la seguridad como la eficacia. La identificación de la dosis apropiada de fentanilo o congénere de fentanilo es particularmente importante cuando el dispositivo de liberación de fármacos implantado libera fármaco a una velocidad de liberación fija que no se puede alterar después de la implantación. Los dispositivos de liberación de fármacos se pueden seleccionar o ajustar para proporcionar la administración de una dosis deseada, por ejemplo, ajustando el caudal volumétrico de liberación desde el dispositivo o la concentración de la formulación liberada desde el dispositivo. Por ejemplo, cuando el dispositivo comprende una bomba osmótica (por ejemplo, tal como se muestra en la figura 8), se puede conseguir un caudal volumétrico de liberación deseado desde la bomba osmótica mediante la selección de una membrana semipermeable con la permeabilidad a agua adecuada que influye en la velocidad a la que se embebe el agua en la cámara osmótica, que, a su vez, afecta a la velocidad a la que se mueve el pistón de la bomba y desplaza la formulación). Adicionalmente, en la bomba osmótica de ejemplo mostrada en la figura 8, se puede conseguir una dosificación específica del fármaco liberado desde el depósito mediante la selección de una formulación con la concentración apropiada de fentanilo o congénere de fentanilo.

En general, la dosificación apropiada de fentanilo o congénere de fentanilo a liberar a un paciente según la presente invención se puede determinar mediante una serie de medios. Véase el Ejemplo 1 (Selección de Dosis Apropiaada).

Una vez se selecciona el dispositivo y la pauta terapéutica (por ejemplo, concentración de la formulación, velocidad de liberación, duración de la liberación, y similares), el dispositivo capaz de liberar fentanilo o congénere de fentanilo según la pauta seleccionada se implanta a continuación en un punto de implantación en el sujeto. Entre los puntos de implantación se incluyen, pero no necesariamente se limitan a, cualquier punto de tejido blando adecuado que es compatible con la liberación sistémica del fármaco. En general, el punto de implantación es cualquier punto bajo la piel del sujeto (por ejemplo, subcutáneo, subdérmico) o un punto intramuscular. Los puntos de implantación subcutánea son preferidos debido a la conveniencia de la implantación y la extracción del dispositivo de liberación de fármacos.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se disponen con el fin de proporcionar a los expertos en la materia una descripción y explicación completa de cómo realizar y utilizar la presente invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran como su invención ni pretenden representar que los experimentos siguientes son todos o sólo los experimentos realizados. Se han realizado esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero deben justificarse algunos errores experimentales y desviaciones.

Ejemplo 1

Pauta de tratamiento para la liberación subcutánea de fentanilo o congénere de fentanilo

La siguiente pauta es una pauta de tratamiento de ejemplo. El caudal volumétrico de liberación aproximado puede ser de aproximadamente 1,5 microlitros por hora, con aproximadamente una cinética de orden cero, durante 3 días.

1. Evaluación del paciente

En primer lugar, el médico examina al paciente potencial y evalúa el historial del paciente para determinar si el paciente tiene un dolor susceptible de tratamiento con fentanilo y sus congéneres y puede tolerar sin peligro dicho tratamiento.

2. Selección de la dosis apropiada

Si el médico decide proceder con el tratamiento de acuerdo con la presente invención, el médico determina la dosis apropiada de fármaco (por ejemplo, sufentanilo o fentanilo) que se administra al paciente. Esta determinación puede realizarse de diversas maneras.

Si el paciente ya está utilizando medicación para controlar el dolor (por ejemplo, morfina oral o el parche transdérmico de fentanilo), el médico puede correlacionar la dosis de medicación utilizada previamente por el paciente con una dosis apropiada del fármaco seleccionado (por ejemplo, fentanilo o un congénere de fentanilo, tal como el sufentanilo) cuando se infunde subcutáneamente. Esta correlación puede realizarse en referencia a la información de conversión de la dosis (por ejemplo, una tabla de conversión de la dosis) entre la medicación previa y el fármaco seleccionado, si dicha información de conversión de la dosis existe.

Si no existe información de conversión de la dosis para las medicaciones previas y el fármaco seleccionado, el médico puede cambiar en primer lugar las medicaciones previas del paciente por otra medicación para la cual exista información de conversión de la dosis con el fármaco seleccionado (por ejemplo, fentanilo o congénere de fentanilo, por ejemplo, sufentanilo).

Como alternativa a recurrir a la información de conversión de la dosis, o si tal información no existe, el médico puede determinar la dosis apropiada de fármaco para tratar dicho paciente mediante la infusión de manera subcutánea del fármaco seleccionado (por ejemplo, fentanilo o congénere de fentanilo, por ejemplo, sufentanilo) por medio de una bomba externa y ajustando dichas velocidades de infusión hasta que se localiza la dosis correcta para controlar el dolor con los mínimos efectos secundarios.

Como alternativa, el médico puede indicar una transición al paciente desde su medicación previa para el dolor (por ejemplo, morfina oral) a fentanilo transdérmico, por ejemplo utilizando el parche Duragesic® (fentanilo transdérmico, Janssen) de acuerdo con la práctica clínica habitual (por ejemplo, durante un período de seis a nueve días). Una vez la dosis del paciente para fentanilo transdérmico es estable y comprende por lo menos aproximadamente el 70% o más del consumo diario de opioides, la dosis de fentanilo del paciente se convierte en una dosis de sufentanilo basada en una proporción de potencia de 1:7,5. Esta información permite la selección de una dosis de fármaco apropiada a partir desde el dispositivo implantado.

Se seleccionó e implantó en el paciente un dispositivo apropiado adaptado para la implantación y para la liberación de la velocidad de liberación de fármaco apropiado. El tratamiento que utiliza el parche transdérmico de fentanilo (u otra terapia previa) puede continuarse hasta que se inicia la liberación de fármaco desde el dispositivo implantado o puede continuarse como medicación concomitante o “de rescate”.

3. Implantación del Dispositivo de Liberación de Fármacos

Una vez el médico ha determinado la dosis apropiada de fentanilo o congénere de fentanilo (por ejemplo, sufentanilo), entonces el médico selecciona un dispositivo de liberación de fármacos que contiene una formulación que comprende el fármaco seleccionado (por ejemplo, sufentanilo) que es capaz de liberar la dosis requerida para el período del tratamiento seleccionado (por ejemplo 3 meses). A continuación, el médico implantará el dispositivo de liberación de fármacos en el tejido subcutáneo en el interior de la parte superior del brazo del paciente.

ES 2 312 606 T3

4. Tratamiento del Dolor

Una vez que el dispositivo de liberación de fármacos que contiene la formulación de fentanilo o congénere de fentanilo (por ejemplo, sufentanilo) se ha activado mediante la implantación, el fármaco se liberará sistemáticamente para controlar el dolor durante el período de tratamiento seleccionado (por ejemplo, 3 meses). El tratamiento puede detenerse antes del final de esos 3 meses mediante la extracción del dispositivo de liberación de fármacos. Si se desea prolongar el tratamiento pasado el periodo de tratamiento inicial, puede extraerse el dispositivo utilizado y se puede implantar un dispositivo de sustitución en la misma localización subcutánea.

10 Ejemplo 2

Carga de fármaco para el dispositivo que comprende una bomba osmótica

A continuación se describen los parámetros de carga de fármaco de ejemplo de un dispositivo que comprende una bomba osmótica utilizada para la liberación de sufentanilo. En este ejemplo, el elemento de dilatación térmica del dispositivo comprendía un tapón guía tal y como se muestra en la figura 7, el cual define una entrada, un canal de control la dilatación y una salida. Por lo menos una parte de la salida de liberación está definida por el tapón guía y una pared interna de la carcasa 50. Tal y como se muestra en la figura 7, el tapón guía 600 está insertado en la carcasa 50 y está en comunicación de fluidos con la formulación 740 contenida en el depósito 700 del dispositivo de liberación de fármacos 680. El tapón guía 600 comprende un miembro interno del tapón guía 610 posicionado dentro del miembro externo del tapón guía 750. El canal de control de la dilatación 620 se extiende longitudinalmente desde un primer extremo del miembro interno del tapón guía 610 (cuyo extremo define la entrada 650) y a través del cuerpo del miembro interno del tapón guía; una sección que se extiende lateralmente, que se extiende desde el cuerpo del miembro interno del tapón guía 610 y hasta una pared externa del miembro interno del tapón guía 610, y una parte helicoidal, definida por las superficies de contacto del miembro de tapón guía 610 interno y el miembro externo del tapón guía 750. El canal de salida 660, el cual está define por las superficies de contacto de una pared externa del miembro externo de tapón guía 750 y una pared interna de la carcasa 50, comunica con el canal de control de la dilatación 620 mediante el conducto 645 a través de una pared del miembro externo del tapón guía 750. El hueco de control 640, representado por un conducto sin salida en el extremo del miembro interno del tapón guía 610 adyacente al depósito durante su uso, facilita la fabricación y el montaje del tapón guía para asegurar que el canal de control de la dilatación 620 y el canal de salida 660 estén en comunicación de fluidos. En el uso, la formulación 740 fluye desde el depósito 700 a la entrada 650, a través del canal de dilatación 620 a lo largo de la flecha 710 a través de la puerta 645 y en el canal de salida 660, y fuera de la salida 670 en la flecha 730. El tapón guía estaba fabricado de titanio y ajustado a presión en la carcasa.

Los parámetros se basan en un volumen de relleno nominal del depósito del dispositivo de 155 μl , con un caudal de liberación volumétrico nominal de 1,4 $\mu\text{l}/\text{día}$ para una duración nominal de 110 días (para asegurar que se consigue un periodo de liberación objetivo de 90 días). Un dispositivo de ejemplo utilizado en este protocolo es de aproximadamente 3,76 mm de diámetro y 44,21 mm de longitud.

TABLA 1

Parámetros de carga

Velocidad de dosificación $\mu\text{g}/\text{h}$	Velocidad de dosificación $\mu\text{g}/\text{día}$	μg liberados durante 100 días	mg liberados durante 100 días	Velocidad nominal $\mu\text{g}/\text{día}$	Velocidad nominal $\mu\text{g}/\text{h}$	Volumen de residencia del dispositivo	carga de la formulación p/v %
2,5	60	6600	6,6	1,4	0,058	155	4,28
5	120	10800	10,8	1,4	0,058	155	8,57
7,5	180	16200	16,2	1,4	0,058	155	12,6
10	240	21600	21,6	1,4	0,058	155	17,1
20	460	43200	43,2	1,4	0,058	155	34,3

Estos parámetros de este modo dictan la cantidad de fármaco a incluir en la formulación con el objetivo de proporcionar la liberación a una velocidad de dosificación seleccionada de aproximadamente un periodo de 110 días (por ejemplo, 3 meses aproximadamente).

ES 2 312 606 T3

Ejemplo 3

Formulaciones que comprenden sufentanilo en alcohol bencílico

- 5 Formulación de 397 mg/ml: se pesaron 3,97 g de base de sufentanilo y se añadió a una parte de alcohol bencílico. El fármaco se disolvió en el alcohol bencílico mediante agitación con un agitador magnético. Cuando la preparación resultante estaba clara, se añadió alcohol bencílico adicional para obtener 10 ml de formulación. La concentración de la formulación resultante fue de 397 mg/ml.
- 10 Formulación de 310 mg/ml: se pesaron 3,10 g de base de sufentanilo y se añadió a una parte de alcohol bencílico. El fármaco se disolvió en el alcohol bencílico mediante agitación con un agitador magnético. Cuando la preparación resultante estaba clara, se añadió alcohol bencílico adicional para obtener 10 ml de formulación. La concentración de la formulación resultante fue de 310 mg/ml.
- 15 Formulación de 208 mg/ml: se pesaron 2,08 g de base de sufentanilo y se añadió a una parte de alcohol bencílico. El fármaco se disolvió en el alcohol bencílico mediante agitación con un agitador magnético. Cuando la preparación resultante estaba clara, se añadió alcohol bencílico adicional para obtener 10 ml de formulación. La concentración de la formulación resultante fue de 208 mg/ml.
- 20 Formulación de 104 mg/ml: se pesaron 1,04 g de base de sufentanilo y se añadió a una parte de alcohol bencílico. El fármaco se disolvió en el alcohol bencílico mediante agitación con un agitador magnético. Cuando la preparación resultante estaba clara, se añadió alcohol bencílico adicional para obtener 10 ml de formulación. La concentración de la formulación resultante fue de 104 mg/ml.

25 Ejemplo 4

Liberación de sufentanilo desde un dispositivo que tiene una bomba osmótica, in vitro

- 30 La liberación del fármaco desde un dispositivo que comprende una bomba osmótica como en el ejemplo 2 a 37°C se probó *in vitro* en velocidades de dosis de fármaco de 20 µg/h o 5 µg/h. Se probaron cinco sistemas diferentes (cinco dispositivos diferentes que comprenden bombas) para cada una de las velocidades de liberación de fármaco (20 µg/h y 5 µg/h) durante un período de 48 días.

- 35 Se prepara el medio de liberación (RM) a partir de una solución de tampón salino fosfato (PBS), disponible comercialmente como una preparación en polvo y se prepara de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se añadió polisorbato 20 al 5% al medio antes de llevarlo al volumen final. Esta solución es el medio de liberación (RM). Se dispensaron 6 ml de RM en un tubo de polipropileno cónico de 15 ml, con un tubo preparado para cada sistema a ensayar. Se colocaron los tubos en un baño de agua a 37°C y se permitió que alcanzara la temperatura.

- 40 En cada tubo se coloca un sistema que contiene sufentanilo con el extremo del orificio hacia abajo, y se sumerge completamente en el RM. En los intervalos de tiempo deseados, se retira el sistema del tubo utilizando una vara de transferencia. Se coloca el sistema (extremo del orificio hacia abajo) dentro de un nuevo tubo de RM, que ha sido equilibrado en el baño de agua. Un ejemplo de intervalos de tiempo es 0,5 horas, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 28, 35 días, continuando semanalmente hasta que se completa la liberación.

- 45 Con el objetivo de determinar la cantidad de sufentanilo liberada, se añadieron 4 ml de acetonitrilo en cada tubo de ensayo de muestra y se mezclaron perfectamente. A continuación, se analiza la muestra para determinar la cantidad de sufentanilo liberada durante el intervalo de tiempo. Se cuantificó el sufentanilo en las muestras mediante HPLC u otra metodología capaz de cuantificar sufentanilo en presencia de la formulación y RM. Se calculó la cantidad liberada por unidad de tiempo para cada intervalo y se preparó un perfil de la velocidad de liberación mediante el trazado de la cantidad liberada por unidad de tiempo en el eje -y- frente al intervalo de tiempo promedio en el eje de las -x-.

- 55 En la figura 1 se proporcionan los resultados del sistema de 20 µg/h, proporcionando la liberación acumulada en la figura 2. En la figura 3 se proporcionan los resultados del sistema de 5 µg/h. En la figura 4 se proporciona la velocidad de bombeo promedio para cada grupo (el grupo de dispositivos de 20 µg/h y el grupo de dispositivos de 5 µg/h). Los resultados demuestran que se logra una liberación controlada, continua, y precisa de bajo volumen del potente opioide sufentanilo con un dispositivo implantado que comprende una bomba. La liberación *in vitro* mediante el dispositivo está correlacionada con la liberación *in vivo* ya que el volumen dispensado por el dispositivo es una función únicamente de la bomba y es independiente del medio que rodea a la bomba. De este modo, se espera que esos mismos dispositivos se desarrollen igual tanto *in vivo* como *in vitro*.

Ejemplo 5

Liberación in vitro de sufentanilo desde un dispositivo que comprende una bomba osmótica

- 65 En este ejemplo, se utiliza un dispositivo que tiene una bomba osmótica tal como se muestra en la figura 8, que tiene un elemento de dilatación térmica y un montaje de válvulas tal como en las figuras 5 y 6.

ES 2 312 606 T3

La carcasa en la que se inserta el tapón guía es de aproximadamente 3,150 mm de diámetro y aproximadamente 43,18 mm de longitud. Los componentes se ajustaron a presión. El depósito del sistema de liberación de fármacos se llenó con aproximadamente 155 μl de formulación de sufentanilo, formulada con alcohol bencílico hasta una concentración de aproximadamente 179,58 mg/ml. Se ensayó el dispositivo mediante la colocación del dispositivo con el tapón guía en su lugar en un baño de agua a 37°C lleno de PBS para simular la implantación en el organismo y la medición de la velocidad de liberación del fármaco desde el dispositivo.

Los resultados (que muestran la velocidad de liberación (microlitros por día) frente al tiempo (días)) se muestran en la figura 9. Tal como se observa, el dispositivo dispensa aproximadamente 1,5 microlitros por hora, con aproximadamente una cinética de orden cero, durante 100 días.

Ejemplo 6

Transición desde el parche transdérmico de fentanilo hasta la liberación de sufentanilo utilizando el implante

En otro ejemplo, el dispositivo de liberación de fármacos comprende una bomba osmótica y está ajustado con un tapón guía que define una vía de paso de flujo tal como se muestra en la figura 7. Este dispositivo de liberación de fármacos de este ejemplo se utilizó en un estudio en el que los usuarios del parche Duragesic® (parche transdérmico de fentanilo) se convirtieron al sistema implantado de la presente invención, el cual libera sufentanilo durante seis semanas.

Las velocidades de liberación de sufentanilo para este estudio fueron 10 microgramos por hora (a una concentración de 104,4 miligramos por ml) y 20 microgramos por hora (a una concentración de 208,7 miligramos por ml).

La estrategia utilizada para seleccionar e implantar un dispositivo que comprende una bomba que libera una dosis apropiada fue la siguiente: 1: Si el paciente no está utilizando Duragesic® (fentanilo transdérmico, Janssen) como opioide principal, la transición del paciente de los presentes opioides a Duragesic (según la práctica clínica habitual, durante un periodo de seis a nueve días). 2: Una vez la dosis de Duragesic es estable y comprende $\geq 70\%$ de consumo diario de opioide, convertir la dosis de fentanilo del paciente a una dosis de sufentanilo en base a una proporción de potencia de 1:7,5. 3: Implantar un dispositivo de liberación de fármacos en un paciente, el cual proporciona la dosis adecuada. 4: Continuar con Duragesic durante un ciclo del parche hasta que se inicia la liberación de fármacos desde el dispositivo de liberación de fármacos.

Los procedimientos utilizados fueron los siguientes:

Se ideó un protocolo de conversión para permitir una fácil conversión de los pacientes de la medicación previa con opioides hasta los implantes de sufentanilo. La estrategia generalmente siguió las siguientes etapas: 1) Cuantificar los opioides presentes como "equivalentes de morfina oral." 2) Aplicar el parche de Duragesic® apropiado. 3) Titular la dosis de Duragesic® hasta que sea estable. 4) Convertir la dosis de fentanilo en dosis de sufentanilo. 5) Implantar un dispositivo que contiene sufentanilo. Se produjo la siguiente tabla de conversión:

Duragesic® ($\mu\text{g/h}$)	Velocidad de liberación de la invención equivalente™ ($\mu\text{g/h}$)
25	3,3
50	6,7
75	10,0
100	13,3

Dieciocho pacientes con dolor crónico de diversas etiologías dieron su consentimiento por escrito para participar en el estudio. Todos los pacientes estaban recibiendo Duragesic, 75 ($\mu\text{g/h}$) o 150 ($\mu\text{g/h}$), como opioide principal ($\geq 70\%$ de ingesta diaria de opioide) y recibieron una ingesta estable de opioide (definida, en parte, como el no cambio en la dosis de Duragesic en el mes anterior). Los pacientes experimentaron un cribado durante 1-3 semanas para cuantificar y establecer la estabilidad de la ingesta de opioide y los valores VAS (Escala de Análisis Visual) del dolor (0-10 cm). En base a una potencia relativa de fentanilo y sufentanilo de 1:7,5, los pacientes recibieron los implantes de la presente invención liberando 10 ó 20 ($\mu\text{g/h}$) de sufentanilo, respectivamente. El implante se colocó subcutáneamente, justo por encima del codo, en un paciente externo base utilizando anestesia local y un implantador especialmente diseñado.

Durante el periodo de arranque de tres días del sistema osmótico, se proporcionó analgesia mediante la continuación de la terapia con Duragesic en el paciente. Después de que la liberación de fármaco se aproxime al estado estacionario, se interrumpió la administración de Duragesic y el paciente utilizó opioides de acción rápida, habitual-

ES 2 312 606 T3

mente oxicodeona, para tratar la irrupción del dolor. Se registraron diariamente la ingesta de opioide y el valor VAS durante el periodo de implante de seis semanas. El punto final de eficacia primaria se evaluó en el día 28 del periodo de implante. El resultado se basó en el cambio en el valor de VAS y la sustitución satisfactoria del uso de opioides previos. El valor de VAS se clasificó como mejorado (> 20% de descenso), empeorado (> 20% de incremento), o invariable.

La dosis de sufentanilo se consideró correcta para el paciente si: a) el paciente no mostraba signos de sobredosis de opioides durante el tratamiento, particularmente durante el periodo durante el cual la liberación de fármaco se acercaba al estado estacionario, y b) si el tratamiento se asociaba con la sustitución sustancial de la terapia previa con opioides. La sustitución de la terapia previa con opioides se cuantificó a partir de la medicación de opioide total diaria eficaz del paciente durante el tratamiento y su dosis de opioide diaria total durante el cribado: todos los opioides se cuantificaron como "equivalentes de morfina oral" (OME) en base a los valores de conversión del Calculador de Conversión de Opioides (Cinergy Group, Poulsbo, WA). Al final del periodo del implante (no más de 6 semanas de tratamiento), el dispositivo de liberación de fármacos implantado de la presente invención se extrajo bajo anestesia local, se reanudó la terapia previa con opioides y se evaluó la preferencia global del paciente.

Los resultados fueron los siguientes: Tanto el proceso de implantación como de extracción fueron bien tolerados por el paciente. Ningún paciente mostró signos de sobredosis durante el periodo del implante. La mediana de la sustitución de opioides fue del 72%; la sustitución de opioides superó el 50% en el 78% de los pacientes. Los valores VAS del dolor mejoraron o permanecieron invariables en el 78% de los pacientes. El 61% de los pacientes prefirieron el dispositivo implantado o no tenían preferencia. Los resultados se resumen en las siguientes tablas.

Sustitución de opioide (en el día 28)

Número de pacientes	Sustitución de opioide*
14	> 50%
2	20-50%
2	< 20%
* La sustitución de opioide se define como el $100\% - \frac{\text{Ingesta de opioide Duragesic durante el tratamiento}}{\text{Ingesta de opioide total durante el cribado}}$	

Valor VAS del dolor en el día 28 de la terapia

Valor VAS del dolor	Número de pacientes
Mejorado*	6
invariable	6
Empeorado \diamond	4
* Mejorado: 20% de disminución en el valor VAS del dolor	
\diamond Empeorado: 20% de incremento en el valor VAS del dolor	

Preferencia global del paciente después de completar la terapia

	Preferencia del paciente	Número de pacientes
5	"Mucha preferencia por el implante"	7
10	"Preferencia por el implante"	2
	"Sin preferencia"	2
15	"Preferencia por la terapia previa"	5
20	"Mucha preferencia por la terapia previa"	2

En conclusión, la ausencia de signos de sobredosis de opioides y la amplia sustitución de la terapia previa con opioides por el implante de la presente invención indican que la proporción de la potencia utilizada en la estrategia de selección de la dosis/transición es apropiada. El índice de preferencia del paciente muestra que más pacientes prefieren el implante a la terapia previa.

Ejemplo 7

30 *Características farmacocinéticas del sistema de implante*

Una preocupación principal en el uso del dispositivo implantado para liberar fármacos potentes, tales como fentanilo y congéneres de fentanilo, se centra en los cambios en el medio de uso - es decir, en el organismo del sujeto que podría afectar a la velocidad de liberación y la cantidad de fármaco liberado. Cuando se administra un fármaco tan potente como fentanilo o un congénere de fentanilo, incluso un cambio mínimo en el perfil de liberación puede tener efectos severos en el sujeto, incluyendo sobredosis con efectos secundarios asociados, tales como depresión respiratoria e incluso la muerte. De particular preocupación son las fluctuaciones impredecibles e inesperadas en la temperatura corporal, tales como las asociadas con la fiebre, experimentada a menudo con una gripe u otra enfermedad. Estas preocupaciones son incluso más serias cuando el fármaco debe liberarse mediante el uso de un implante que contiene una formulación muy concentrada del fármaco, el cual no se puede eliminar fácilmente del organismo o cuando no se puede ajustar fácilmente la velocidad de liberación (por ejemplo, cuando el implante es un dispositivo con velocidad de liberación fija).

Este ejemplo se diseñó para considerar este punto en el contexto de la presente invención. El estudio se realizó para determinar la vida media a la que el congénere de fentanilo, sufentanilo, es absorbido del espacio subcutáneo, la biodisponibilidad de sufentanilo, y el impacto de la fiebre inducida en la concentración en plasma (C_p) de sufentanilo. Es conocido que la fiebre incrementaría la temperatura de la carcasa del dispositivo de liberación de fármacos implantado provocando, por tanto, la dilatación térmica de la formulación y, de este modo, liberando un pequeño bolo de sufentanilo. Se realizó un experimento para evaluar el impacto en la concentración en plasma de sufentanilo liberado desde un dispositivo de liberación de fármaco de ejemplo de la presente invención en sujetos humanos normales en el caso de un aumento de la temperatura asociado con una fiebre típica en humanos. Si el bolo extra de fármaco liberado desde el dispositivo de liberación de fármacos de la presente invención como resultado de la dilatación térmica de la formulación resultaba absorbido rápidamente en la circulación sistémica tal como se indica por la concentración en plasma sanguíneo del fármaco (es decir, la vida media de absorción es corta), entonces los procedimientos y dispositivos mostrados en la presente invención, tendrían un uso limitado en pacientes que no tienen un seguimiento por cuidadores sanitarios debido a los problemas de seguridad. Sin embargo, si la formulación de fármaco liberada como resultado de la dilatación térmica se absorbe más lentamente (es decir, la vida media de absorción es larga), entonces la fiebre típica experimentada por un paciente utilizando el dispositivo de la presente invención no plantearía un problema de seguridad al paciente y, por tanto, haría que el dispositivo y los procedimientos de la presente invención sean una manera más práctica y conveniente de tratar el dolor.

El dispositivo de liberación de fármacos utilizado en este ejemplo incluía una bomba osmótica y un elemento de dilatación térmica que comprende un tapón guía tal como se muestra en la figura 7 que contiene una formulación de sufentanilo a una concentración de aproximadamente 109 mg/ml y diseñado para liberar una dosificación de 5 microgramos de sufentanilo por hora. En base al coeficiente de dilatación térmica de la formulación de fármaco, se espera que una fiebre "típica" de 2,5°C debería liberar aproximadamente seis horas de formulación. Los procedimientos fueron los siguientes: 1) Se obtuvo el consentimiento de doce voluntarios sanos que no habían tomado antes opioides (seis

ES 2 312 606 T3

varones) de edades ente 19 y 38 años. Los sujetos recibieron el fármaco antagonista de opioide, naltrexona, 50 mg dos veces diarias de manera oral, para evitar los efectos relacionados con los opioides. 2) *Administración del fármaco*: en el día 0, los sujetos recibieron una solución de citrato de sufentanilo, 10 µg/hora, de manera intravenosa (IV) durante seis horas para establecer una referencia para establecer la biocompatibilidad de sufentanilo. En el día 2, se implantó el dispositivo de liberación de fármacos descrito anteriormente en el aspecto medial de la parte superior del brazo bajo anestesia local. En el día 11, se extrajo el dispositivo de liberación de fármacos. 3) *Inducción de la fiebre*: En el día 9, la mitad de los sujetos recibieron aldesleuquina (interleuquina-2, Chiron), 150.000-250.000 IU, para inducir una fiebre experimental de aproximadamente 2,5°C. 4) *Toma de muestras de sangre*: Se tomaron aproximadamente 50 muestras de sangre venosa de cada sujeto, empezando antes de la infusión IV y acabando en el día 14. 5) *Ensayo*: Se midieron las concentraciones en plasma (Cp) de sufentanilo utilizando un ensayo MS-LC-LC sensible a 2 pg/ml (CV < 9% a esa concentración).

Modelado farmacocinético: Se realizó un análisis de la población utilizando el modelado de efectos mixtos no lineal (NON-MEM). Inicialmente, se estimó la farmacocinética sistémica (modelos de 2 frente a 3 compartimentos) en base a la dosis IV de sufentanilo. A continuación, se modeló la absorción desde el dispositivo de liberación de fármacos como un proceso de primer orden (basado en todos los datos, excepto aquellos durante la fiebre inducida). La velocidad de liberación se modeló como un spline lineal de cuatro nudos. El primer y el cuarto nudo se situaron en el punto de implantación y extracción, respectivamente. Se estimaron la altura de todos los nudos y el punto en el tiempo de los dos nudos intermedios. Se calculó la liberación acumulada durante el periodo de implante a partir de las estimaciones *post hoc* (individuales) de los perfiles de liberación de fármaco y se compararon mediante un test-t desapareado con la liberación acumulada *in vitro* de sistemas de implante del mismo lote de fabricación.

Los resultados muestran que la vida media de absorción de sufentanilo fue de 16,2 horas y parece que la fiebre no estaba asociada con un aumento sistémico indeseable de sufentanilo tal como se indica por las concentraciones en plasma sanguíneo. Los resultados se muestran gráficamente en la figura 11.

La vida media de absorción de sufentanilo es de lejos mayor que la asociada habitualmente con la administración intramuscular de grandes volúmenes de soluciones diluidas de opioides; esto puede ser resultado del pequeño volumen administrado o la viscosidad de la solución de alcohol bencílico muy concentrada. Esta vida media larga es deseable porque hace menos importante los cambios en Cp si las condiciones fisiológicas tales como la fiebre alteran la liberación desde el dispositivo de liberación de fármacos. Esto se puede explicar parcialmente porque la fiebre no aumenta la Cp de sufentanilo sistemáticamente; un segundo factor es que la fiebre provoca cambios fisiológicos, tales como aumentos en el ritmo cardíaco que pueden contrarrestar la velocidad de liberación incrementada. El ejemplo anterior muestra el resultado inesperado de que los procedimientos y dispositivos de la presente invención se pueden utilizar como una manera segura y conveniente de tratar el dolor incluso cuando existen fluctuaciones inesperadas en la temperatura global del organismo de un paciente, tal como debido a la fiebre.

Ejemplo 8

Liberación de sufentanilo desde el implante - niveles en plasma durante un periodo de liberación de aproximadamente 45 días

Se realizó un estudio para determinar las concentraciones en plasma de sufentanilo *in vivo* (humano) producidas por un dispositivo de liberación de fármacos implantado de la presente invención durante un periodo de aproximadamente 45 días. El estudio utilizó dispositivos que tenían una bomba osmótica con un elemento de dilatación térmica que comprendía un tapón guía tal como se muestra en la figura 7, que contenía una formulación de sufentanilo, cuyos dispositivos se diseñaron para liberar sufentanilo a las dosis de 5, 10 ó 20 microgramos por hora. Para el estudio se seleccionaron un conjunto de pacientes que dieron su consentimiento por escrito. A cada paciente se implantó uno o dos dispositivos de liberación de fármacos tal como se ha descrito anteriormente con el fin de administrar la dosificación apropiada de fármaco al paciente. De este modo, los pacientes del estudio recibieron una serie de dosis de sufentanilo a través de los dispositivos de liberación de fármacos implantados que variaban de 5 a 40 microgramos por hora. Los niveles en plasma de sufentanilo de todos los pacientes del estudio se midieron durante un periodo de aproximadamente 45 a 50 días.

La figura 12 muestra la concentración en plasma en ng/ml en un conjunto de pacientes humanos. El eje -y- de este gráfico se muestra a escala logarítmica. Cada línea representa un sujeto individual. El gráfico muestra que la concentración en plasma de sufentanilo a medida que se liberaba de los dispositivos de liberación de fármacos estaban a una velocidad estacionaria (próxima a una cinética de orden cero) a lo largo del estudio, y que el nivel en plasma promedio variaba entre aproximadamente 0,05 y 1,00 ng/ml. La variabilidad de la concentración en plasma de sufentanilo entre pacientes individuales resultó mayoritariamente del hecho de que los pacientes del estudio recibieron diferentes dosis de sufentanilo entre sí dependiendo de la necesidad de dosis identificada de cada individuo.

La figura 13 muestra la concentración en plasma en ng/ml en una serie de sujetos humanos. Los datos se han normalizado hasta una dosis de 1 microgramo/hora. El eje -y- de este gráfico se muestra a escala lineal. Cada línea representa un sujeto individual. El gráfico muestra que la concentración en plasma de sufentanilo en un individuo particular era relativamente constante a lo largo del estudio y que el nivel en plasma promedio varía entre aproximadamente 0,01 y 0,04 ng/ml para este grupo normalizado.

ES 2 312 606 T3

Este estudio pone de manifiesto que la velocidad de liberación de sufentanilo es estacionaria y en un intervalo terapéutico deseado cuando el dispositivo de liberación de fármacos de la presente invención se implanta *in vivo* durante un periodo de aproximadamente 45 días.

5 Aunque la presente invención se ha descrito en referencia a las realizaciones específicas de la misma, debería entenderse por los expertos en la materia que se pueden realizar varios cambios y se pueden sustituir por equivalentes sin apartarse del alcance de la presente invención. Además, se pueden realizar muchas modificaciones para adaptar una situación, material, composición de materia, proceso, etapa o etapas de proceso particulares, al alcance objetivo de la presente invención. Todas estas modificaciones pretenden estar dentro del alcance de las reivindicaciones que se
10 adjuntan con la presente invención.

Referencias citadas en la descripción

15 Esta lista de referencias citadas por el solicitante se muestra únicamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de Patente Europea. Aunque se ha tenido una gran precaución a la hora de recopilar las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la Oficina Europea de Patentes declina cualquier responsabilidad al respecto.

20 Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 0168140 A [0068]
- US D402757 S [0082]
- 25 • US 4692147 A [0084]
- US 4360019 A [0084] [0084]
- 30 • US 4487603 A [0084]
- US 4725852 A [0084]
- WO 9727840 A [0085]
- 35 • US 5985305 A [0085]
- US 5728396 A [0085] [0087]
- 40 • US 3760984 A [0087]
- US 3845770 A [0087]
- US 3916899 A [0087] [0087]
- 45 • US 3923426 A [0087]
- US 3987790 A [0087]
- 50 • US 3995631 A [0087]
- US 4016880 A [0087]
- US 4036228 A [0087]
- 55 • US 4111202 A [0087]
- US 4111203 A [0087]
- 60 • US 4203440 A [0087]
- US 4203442 A [0087]
- US 4210139 A [0087]
- 65 • US 4327725 A [0087]
- US 4627850 A [0087]

ES 2 312 606 T3

- US 4865845 A [0087]
- US 5057318 A [0087]
- 5 • US 5059423 A [0087]
- US 5112614 A [0087]
- US 5137727 A [0087]
- 10 • US 5234692 A [0087]
- US 5234693 A [0087]
- 15 • US 0143143 W [0120]
- US 32340601 P [0120].

Documentos que no son patentes citados en la descripción

- 20 • **MOULIN** *et al.* *Can Med. Assoc. J.*, 1992, vol. 146, 891-897 [0003]
- **PAIX** *et al.* *Pain*, 1995, vol. 63, 263-269 [0004] [0005] [0007]
- 25 • **SJORGEN** *et al.* *Pain*, 1994, vol. 59, 313-316 [0004] [0004] [0005]
- **MEERT**. *Pharm. World Sci.*, 1996, vol. 18, 1-15 [0059]
- **SCHOLZ** *et al.* *Clin. Pharmacokinet.*, 1996, vol. 31, 275-292 [0059]
- 30 • **SCOTT**; ROFF. *The Handbook of Common Polymers*. CRC Press, *Cleveland Rubber Co*, 1971 [0088].

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de liberación controlada de fármacos, adaptado para una implantación completa, que comprende:

5 una carcasa que define un depósito, conteniendo el depósito una formulación que comprende un fármaco seleccionado del grupo que consiste en fentanilo o un congénere de fentanilo, donde el fármaco está presente en una cantidad suficiente para el tratamiento del dolor en un sujeto durante un periodo de por los menos aproximadamente 3 días;

10 una bomba conectada operativamente a la carcasa; y

un elemento de dilatación térmica que comprende una entrada, un canal de dilatación térmica adaptado para contener un volumen de formulación asociado con la dilatación térmica, y una salida;

15 en el que en su uso, la entrada, el canal de dilatación térmica y la salida definen una vía de paso de flujo desde el depósito y fuera del dispositivo, de manera que el accionamiento de la bomba impulsa un movimiento de la formulación a través de la vía de paso de flujo.

2. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que la vía de paso de flujo del elemento de dilatación térmica está por lo menos parcialmente definida por un tapón guía acomodado en la carcasa.

3. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que la vía de paso de flujo del elemento de dilatación térmica está por lo menos parcialmente definida por un tapón guía acomodado en la carcasa y una pared interna de la carcasa.

25 4. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el elemento de dilatación térmica comprende una válvula situada y adaptada para el mantenimiento de un depósito cerrado hasta su abertura.

30 5. Dispositivo según la reivindicación 4, en el que el elemento de dilatación térmica comprende un émbolo, en el que por lo menos una parte del émbolo está situada de manera deslizante en la vía de paso de flujo y acomodada en la válvula, de manera que cuando está en una posición cerrada, el émbolo y la válvula obturan la vía de paso de flujo para evitar la salida de la formulación por la salida.

6. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que la vía de paso de flujo se estrecha desde una entrada más amplia y el canal de dilatación térmica a una salida más estrecha.

35 7. Disposición según la reivindicación 1, en el que el dispositivo está adaptado para la liberación de fármaco a una velocidad de aproximadamente 0,01 microgramos por hora hasta 2000 microgramos por hora.

40 8. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicho fármaco está presente en una concentración de aproximadamente 5 mg/ml hasta aproximadamente 400 mg/ml.

9. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el fármaco es sufentanilo.

45 10. Dispositivo según la reivindicación 1, adaptado para ser implantado totalmente en un punto de implantación en un sujeto y para liberar parenteralmente la formulación desde el dispositivo de liberación de fármacos al sujeto, de manera que el fármaco entra en la circulación sistémica y es transportado de este modo a un sitio de acción en una cantidad suficiente para tratar el dolor.

50 11. Dispositivo según la reivindicación 10, en el que el elemento de dilatación térmica del dispositivo comprende una válvula y un émbolo, estando por lo menos una parte del émbolo situada de manera deslizante en la vía de paso de flujo y acomodada en la válvula, de manera que cuando está en una posición cerrada, el émbolo y la válvula obturan la vía de paso de flujo para evitar el movimiento de la formulación a través del canal de dilatación térmica en una dirección hacia la salida, y estando el dispositivo adaptado para permitir la etapa de accionamiento del émbolo para abrir la válvula antes de la implantación.

55 12. Dispositivo según la reivindicación 10, en el que el dispositivo de liberación de fármacos está adaptado para ser implantado en un punto subcutáneo.

60 13. Dispositivo según la reivindicación 10, en el que la formulación debe liberarse a un caudal volumétrico de aproximadamente 0,01 μ l/día hasta 2 ml/día.

14. Dispositivo según la reivindicación 10, en el que el fármaco debe liberarse a una velocidad de aproximadamente 0,01 μ g por hora hasta 2.000 μ g por hora.

65 15. Dispositivo según la reivindicación 10, en el que el fármaco es sufentanilo.

16. Dispositivo según la reivindicación 10, en el que dicha liberación es para un periodo de aproximadamente 4 semanas hasta 12 meses.

ES 2 312 606 T3

17. Dispositivo según la reivindicación 10, en el que el dispositivo comprende una cantidad de fármaco suficiente para proporcionar alivio al dolor en el sujeto durante un periodo de más de 30 días.

18. Dispositivo de liberación controlada de fármacos, adaptado para una implantación completa, que comprende:

5

una carcasa que define un depósito, conteniendo el depósito una formulación que comprende sufentanilo en una cantidad suficiente para el tratamiento del dolor en un sujeto durante un periodo de por los menos aproximadamente 3 días;

10

una bomba conectada operativamente a la carcasa; y

un elemento de dilatación térmica que comprende una entrada, un canal de dilatación térmica adaptado para contener un volumen de formulación asociado con la dilatación térmica, y una salida de liberación;

15

en el que en su uso, la entrada, el canal de dilatación térmica y la salida definen una vía de paso de flujo desde el depósito y fuera del dispositivo, de manera que el accionamiento de la bomba impulsa un movimiento de la formulación a través de la vía de paso de flujo.

20

19. Dispositivo según la reivindicación 18, en el que la vía de paso de flujo del elemento de dilatación térmica está por lo menos parcialmente definida por un tapón guía acomodado en la carcasa.

20. Dispositivo según la reivindicación 18, en el que la vía de paso de flujo del elemento de dilatación térmica está por lo menos parcialmente definida por un tapón guía acomodado en la carcasa y una pared interna de la carcasa.

25

21. Dispositivo según la reivindicación 18, en el que el elemento de dilatación térmica comprende una válvula.

30

22. Dispositivo según la reivindicación 18, en el que el elemento de dilatación térmica comprende un émbolo, en el que por lo menos una parte del émbolo está situada de manera deslizante en la vía de paso de flujo y acomodada en la válvula, de manera que cuando está en una posición cerrada, el émbolo y la válvula obturan la vía de paso de flujo para evitar el movimiento de la formulación a través de la salida.

23. Dispositivo según la reivindicación 18, en el que dicho fármaco está presente en una concentración de aproximadamente 50 mg/ml hasta aproximadamente 400 mg/ml.

35

24. Dispositivo según la reivindicación 18, adaptado para ser implantado totalmente en un punto de implantación en un sujeto y para liberar parenteralmente la formulación desde el dispositivo de liberación de fármacos al sujeto, de manera que el fármaco entra en la circulación sistémica y es transportado de este modo a un sitio de acción en una cantidad suficiente para tratar el dolor.

40

25. Dispositivo según la reivindicación 24, adaptado para ser implantado en un punto subcutáneo.

26. Dispositivo según la reivindicación 24, en el que la formulación debe liberarse a un caudal volumétrico de aproximadamente 0,01 μ l/día hasta 2 ml/día.

45

27. Dispositivo según la reivindicación 24, en el que el dispositivo comprende una cantidad de fármaco suficiente para proporcionar alivio al dolor en el sujeto durante un periodo de más de 30 días.

50

55

60

65

Liberación de sufentanilo in vitro a 37C con Bomba osmótica DUROS 20 µg/h (Sistemas C1 - C5)

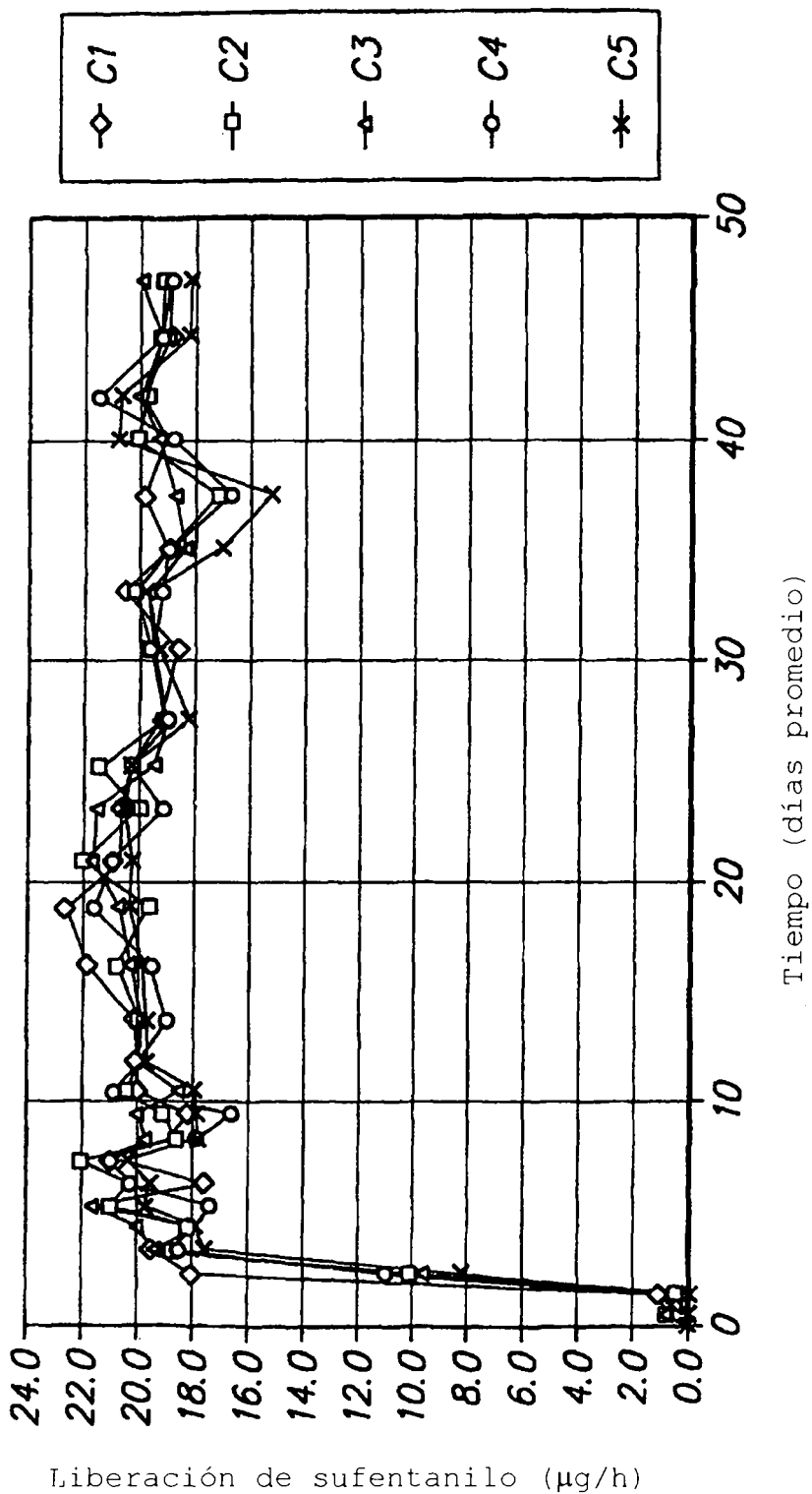


FIG. 1

Liberación acumulada - 20 µg/h

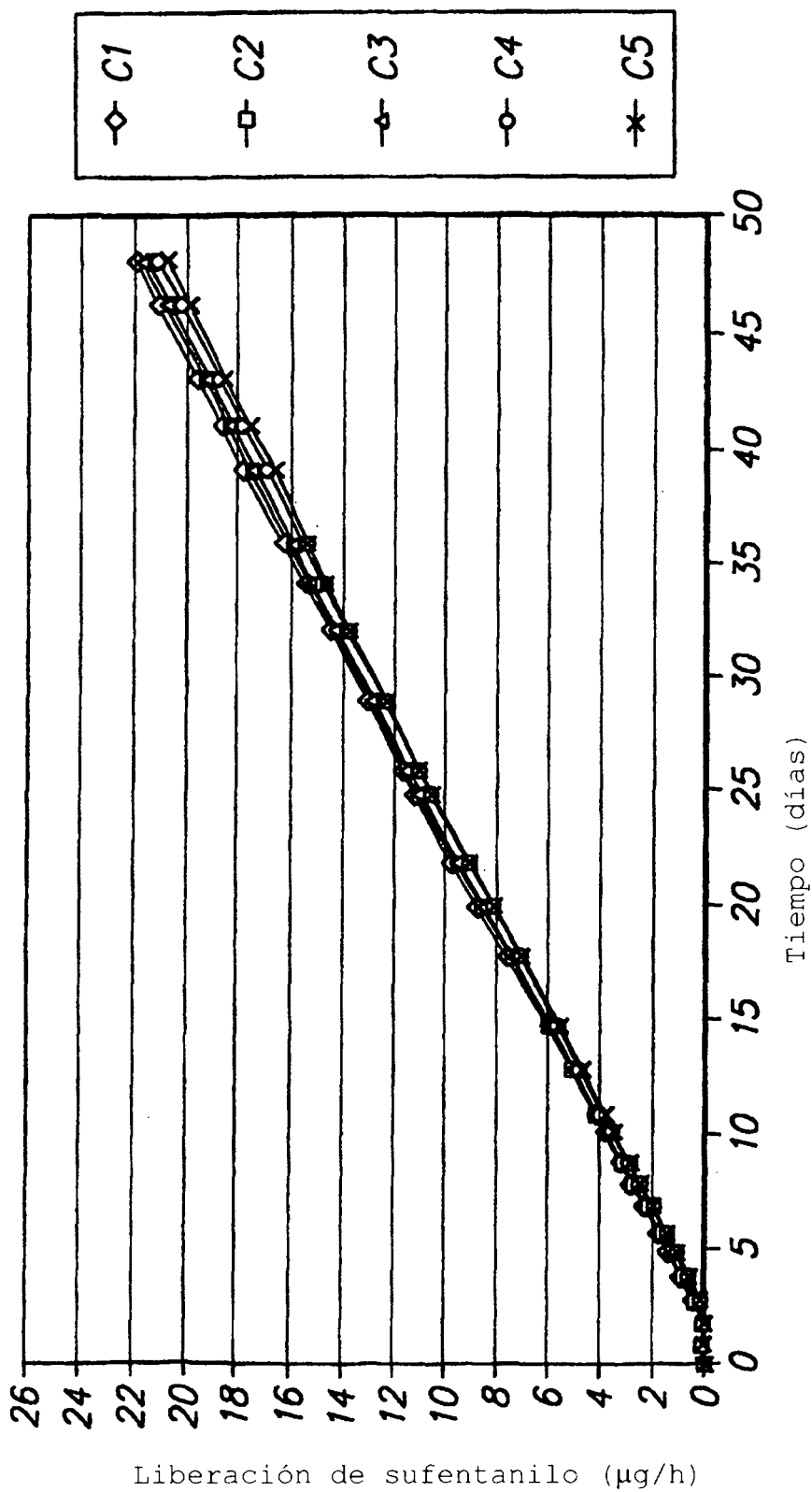


FIG. 2

Liberación de sufentanilo in vitro a 37C con Bomba osmótica DUROS 5 µg/h (Sistemas C6 - C10)

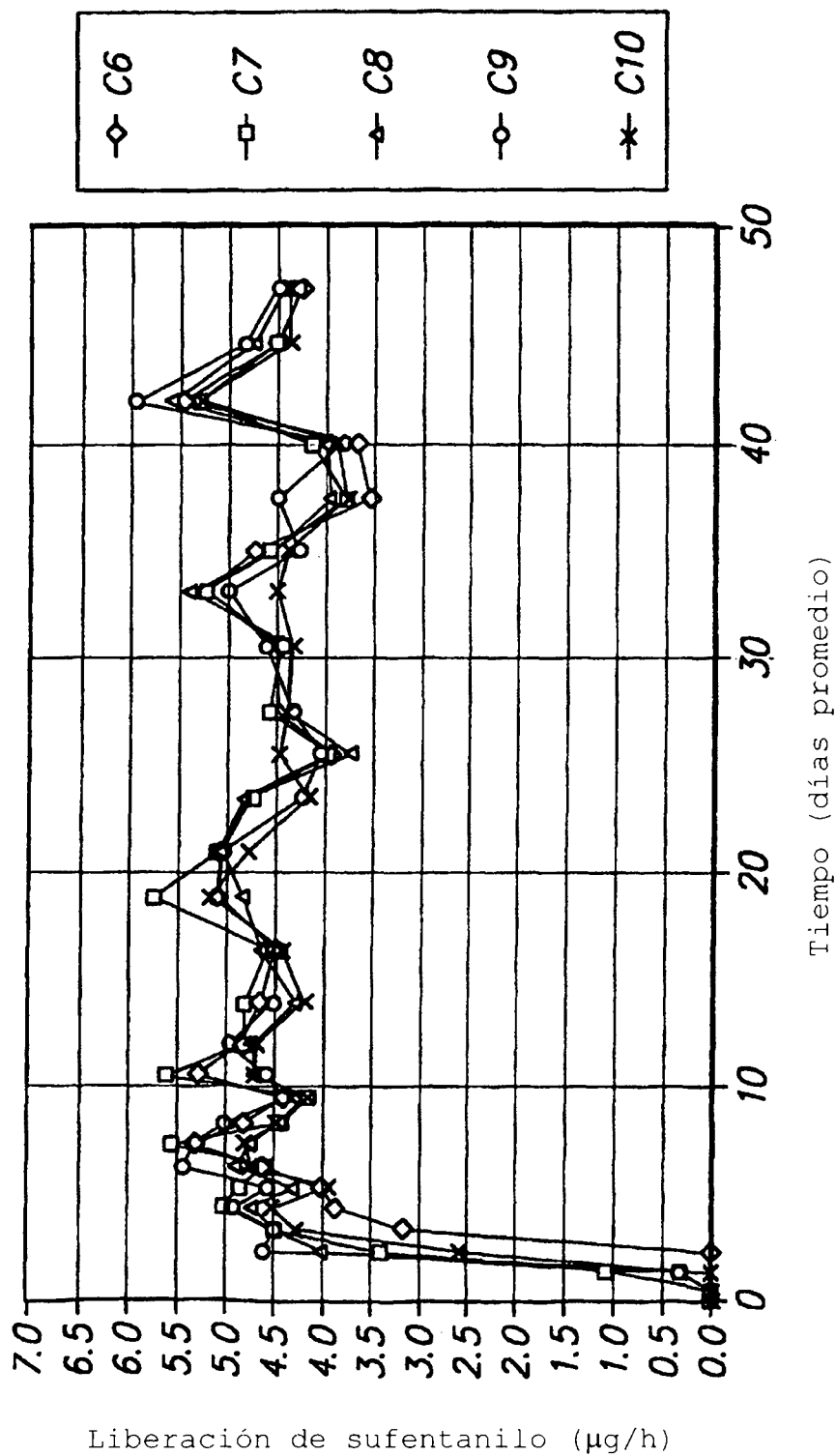


FIG. 3

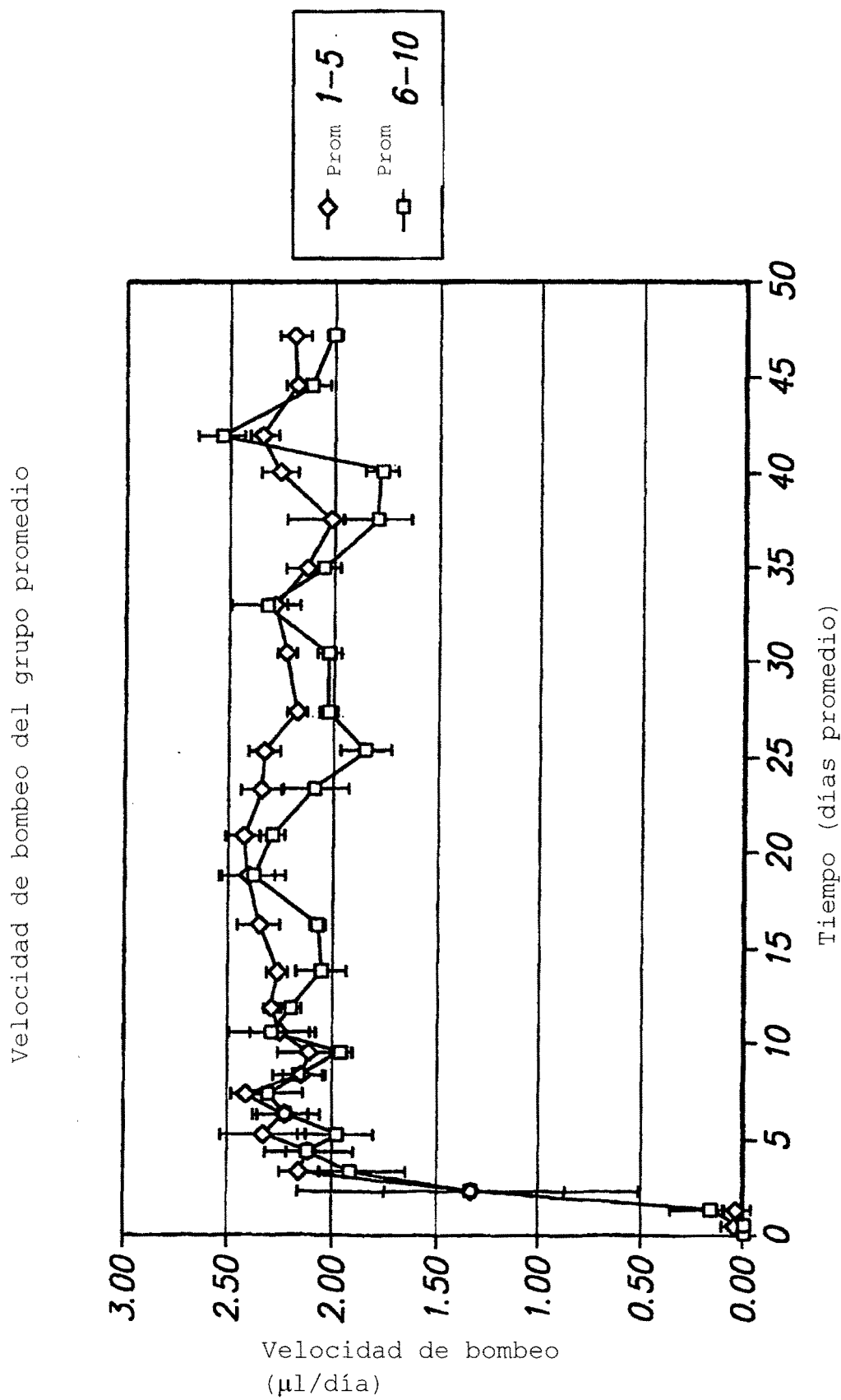


FIG. 4

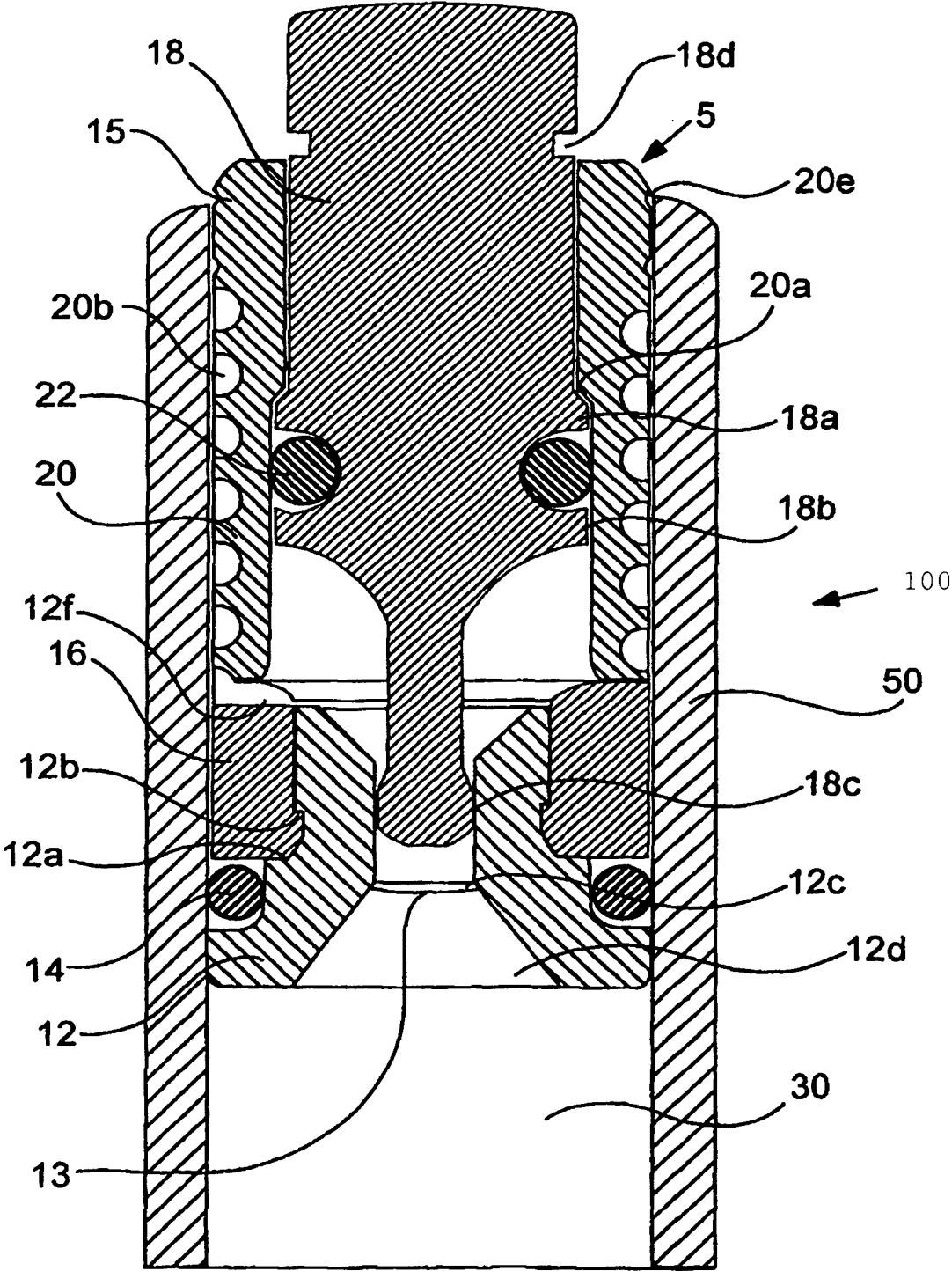


FIG. 5

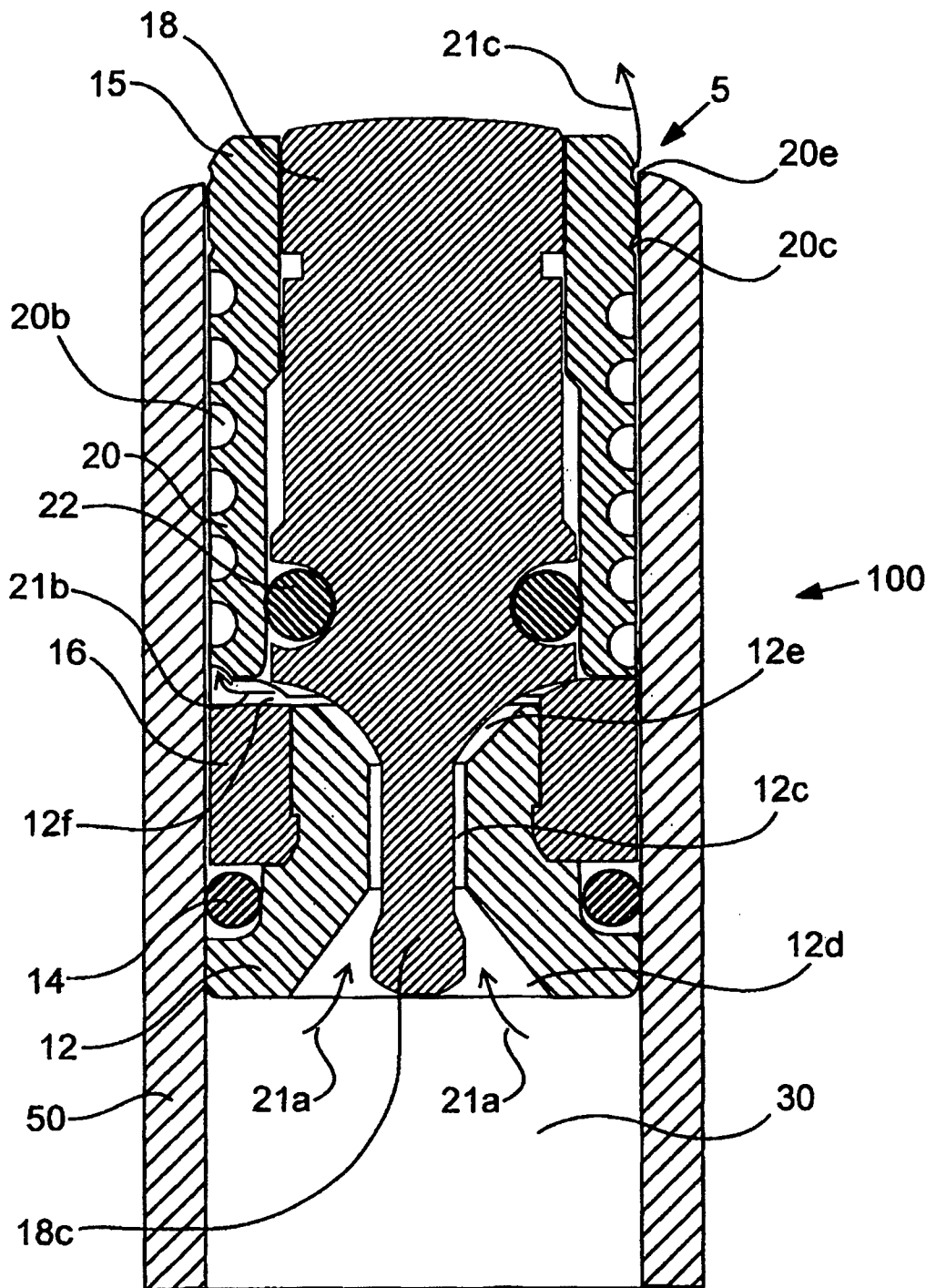


FIG. 6

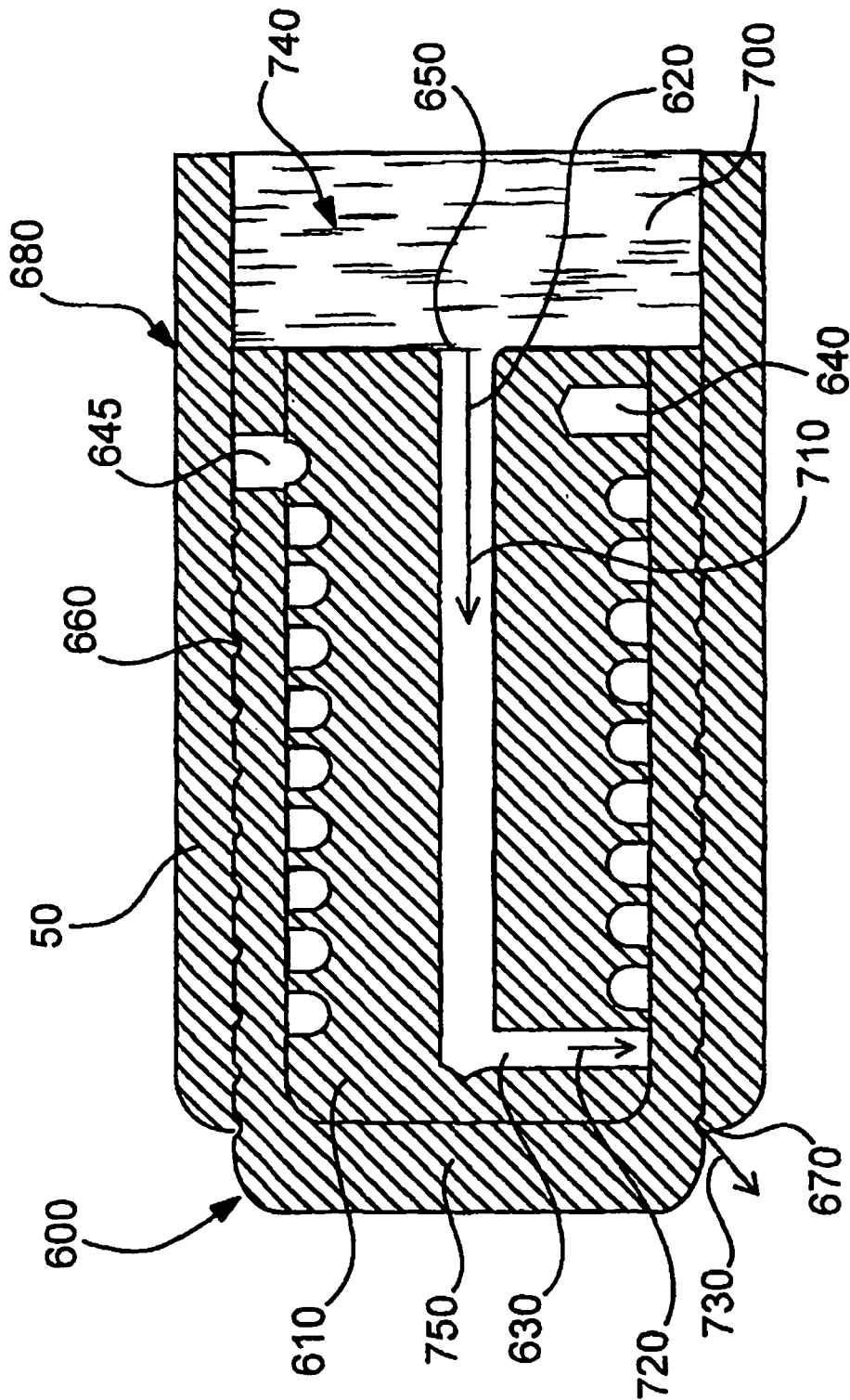
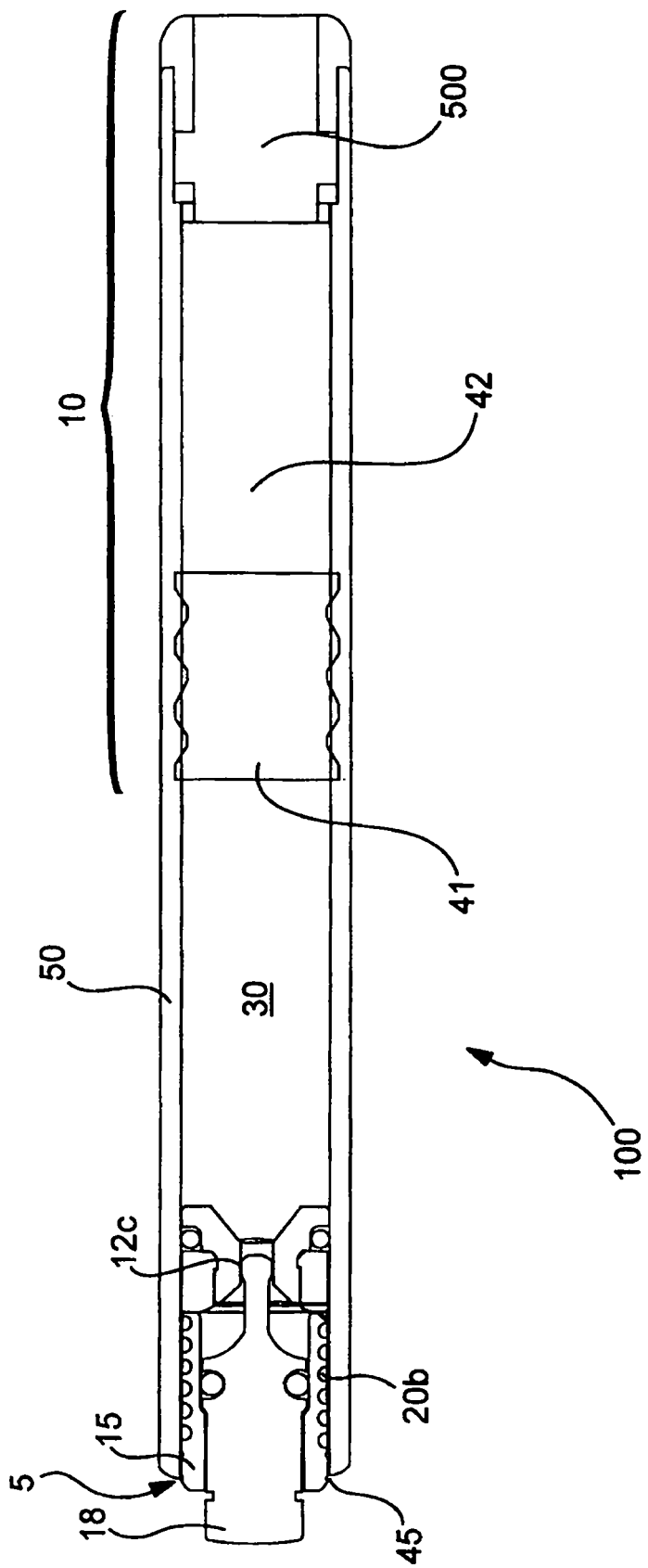


FIG. 7

FIG. 8



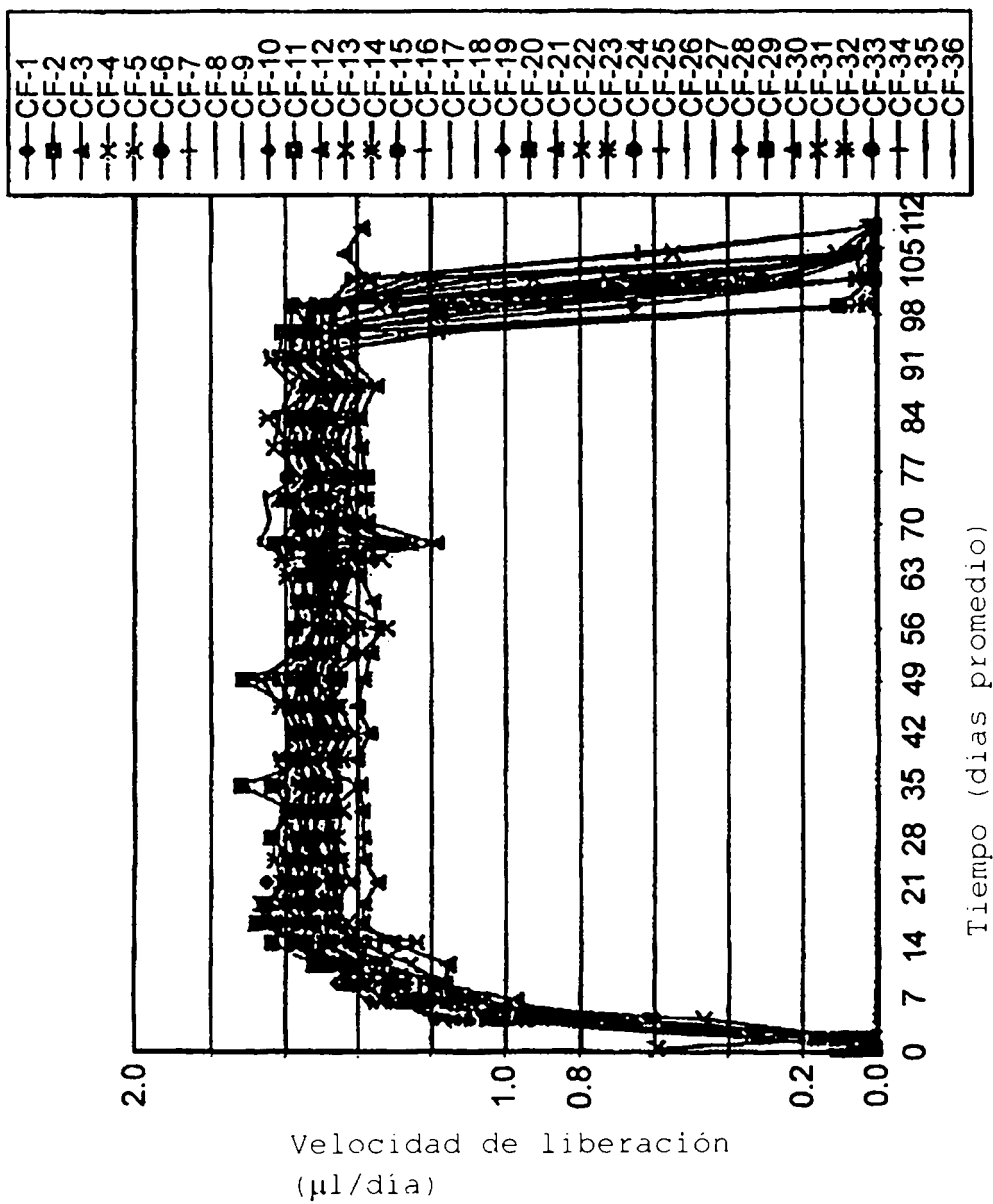


FIG. 9

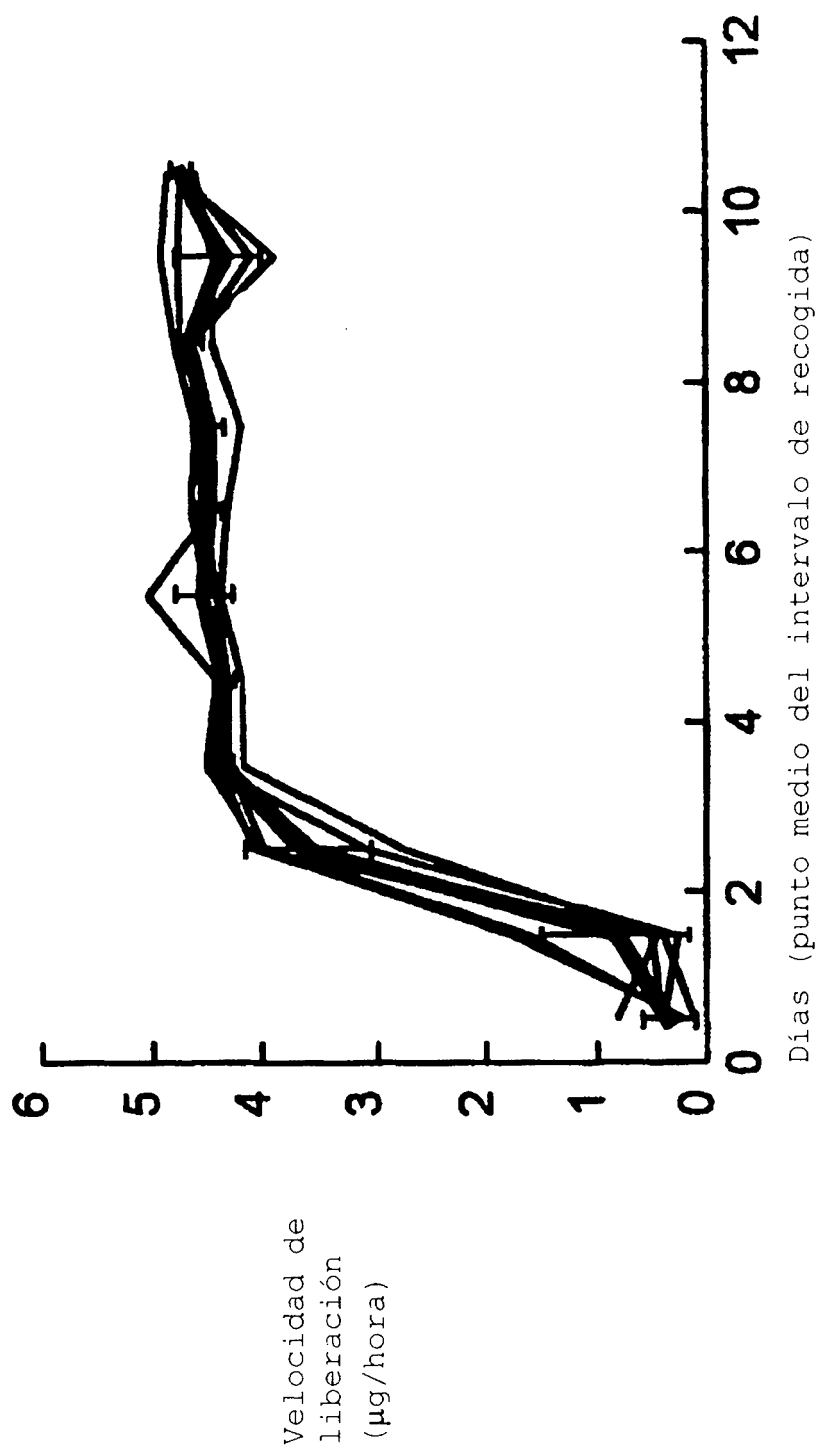


FIG. 10

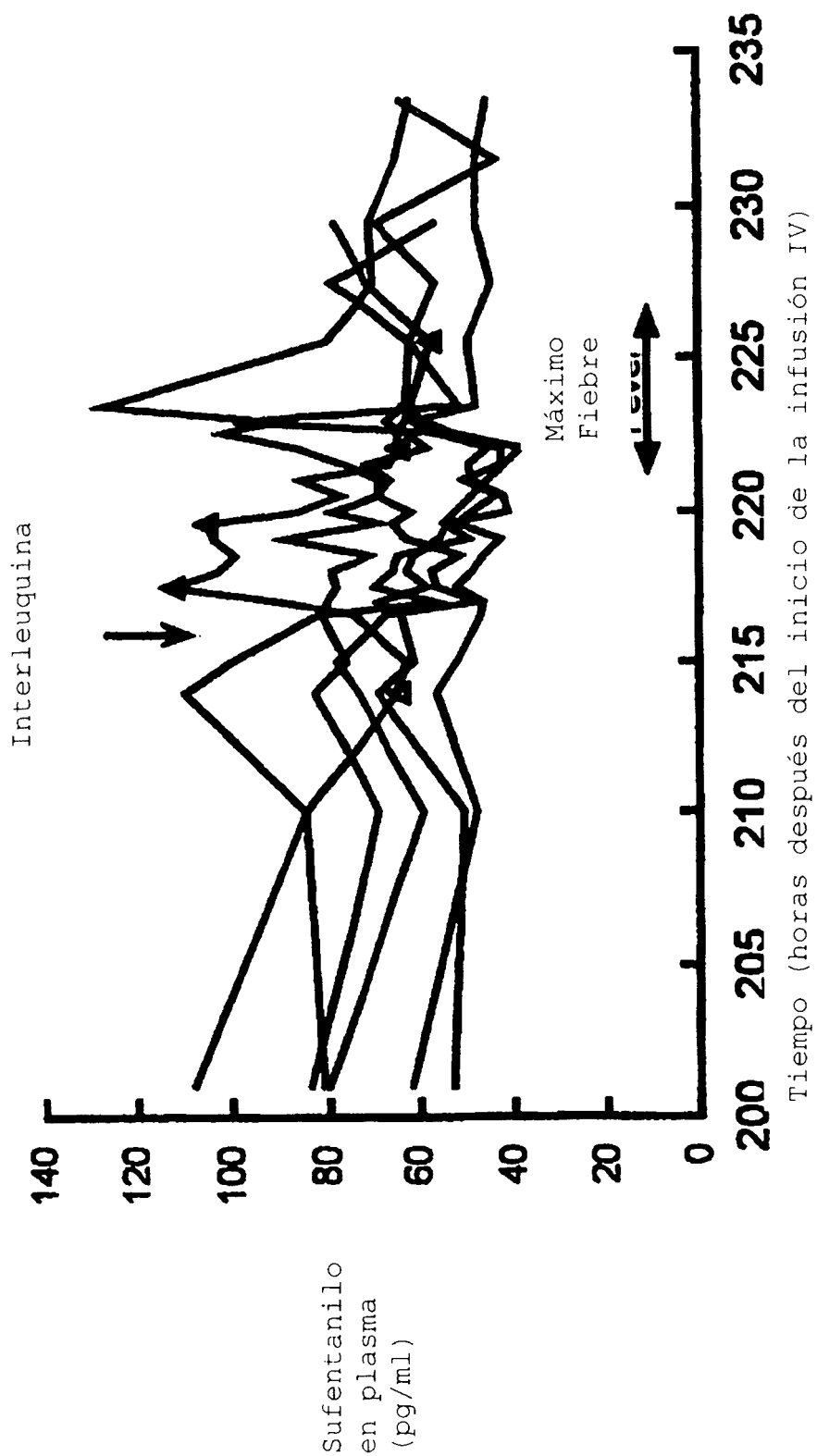


FIG. 11

Concentración de Sufentanilo en plasma (ng/ml) durante la fase de implantación (todos los datos)

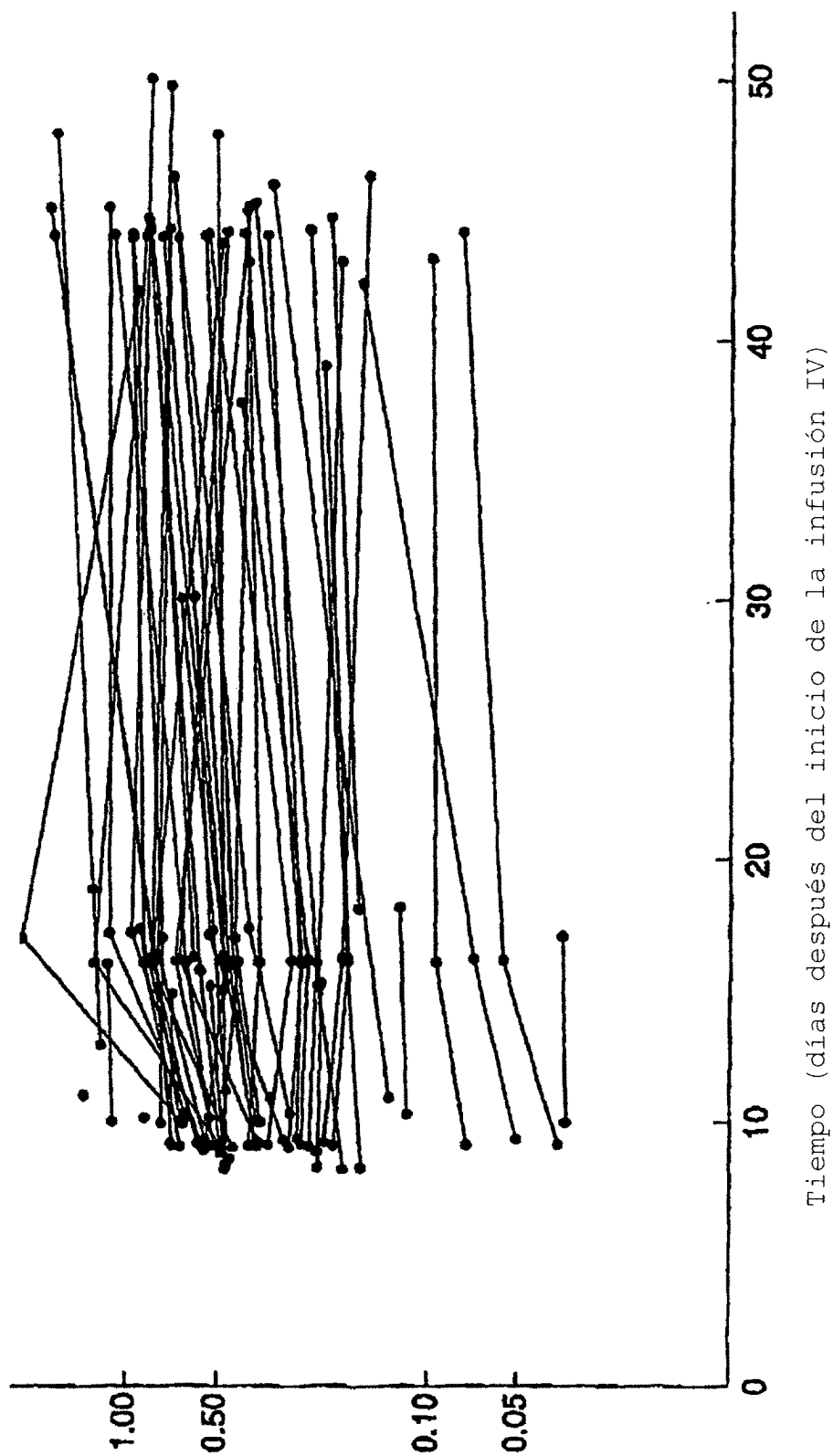


FIG. 12

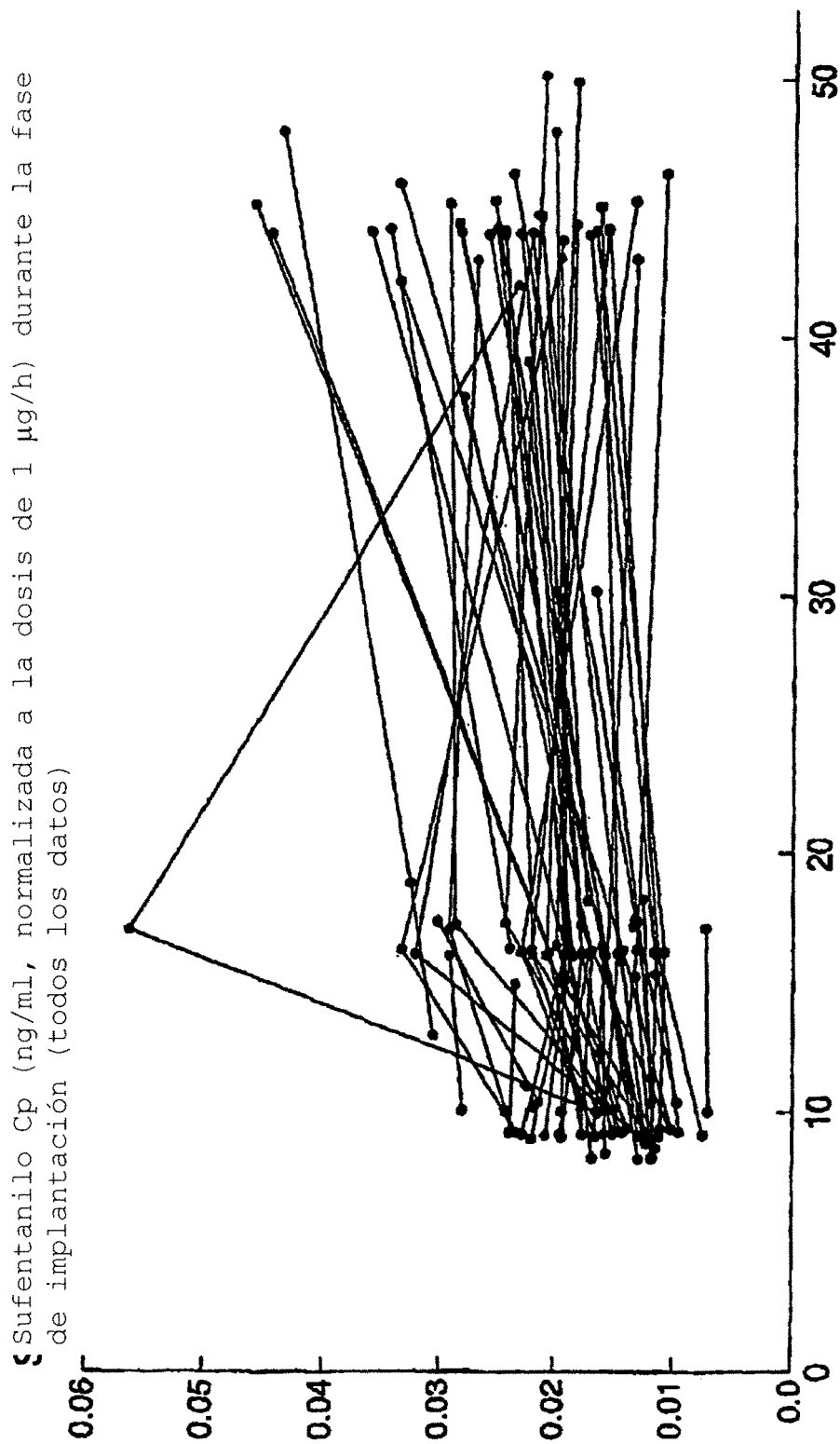


FIG. 13

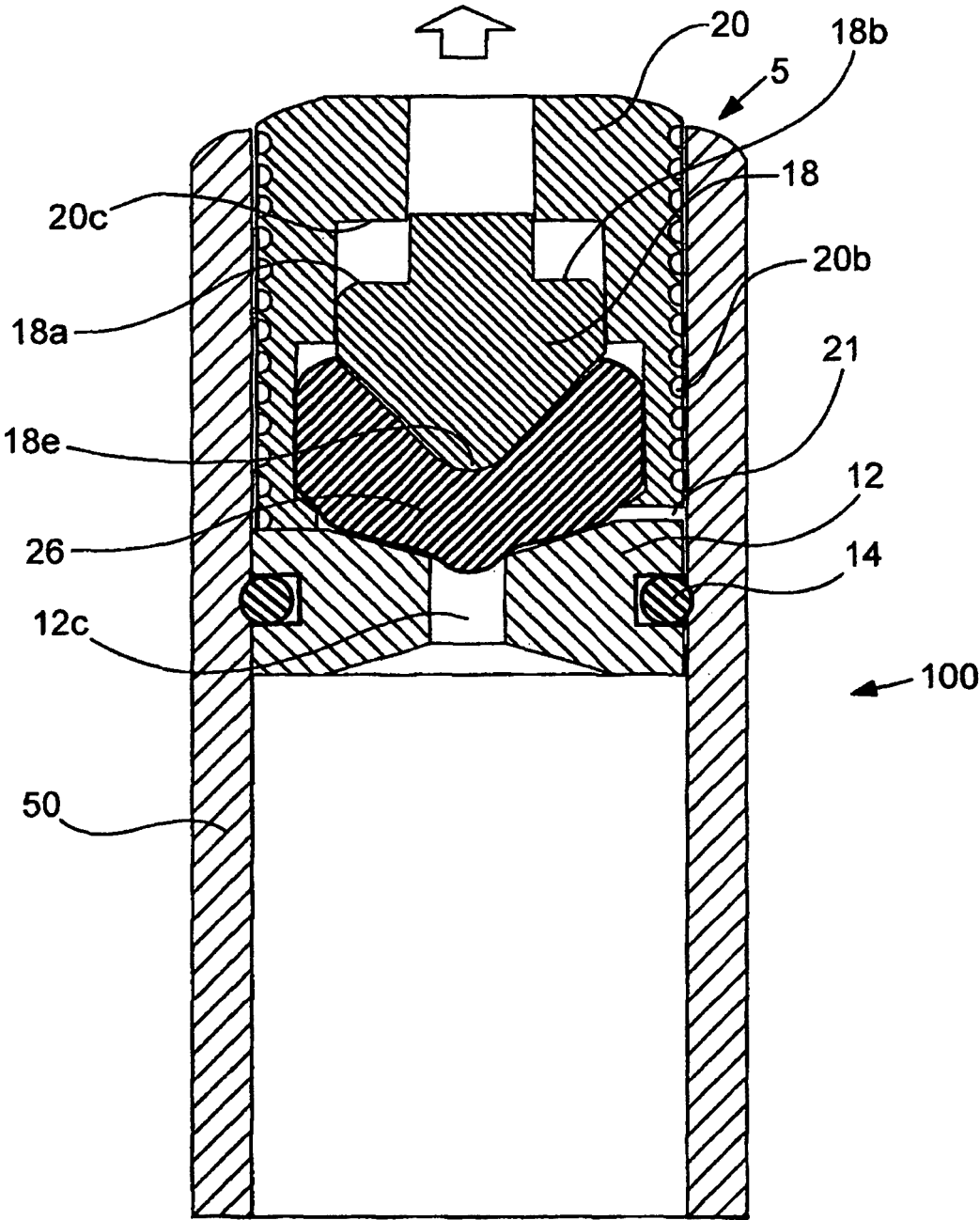


FIG. 15

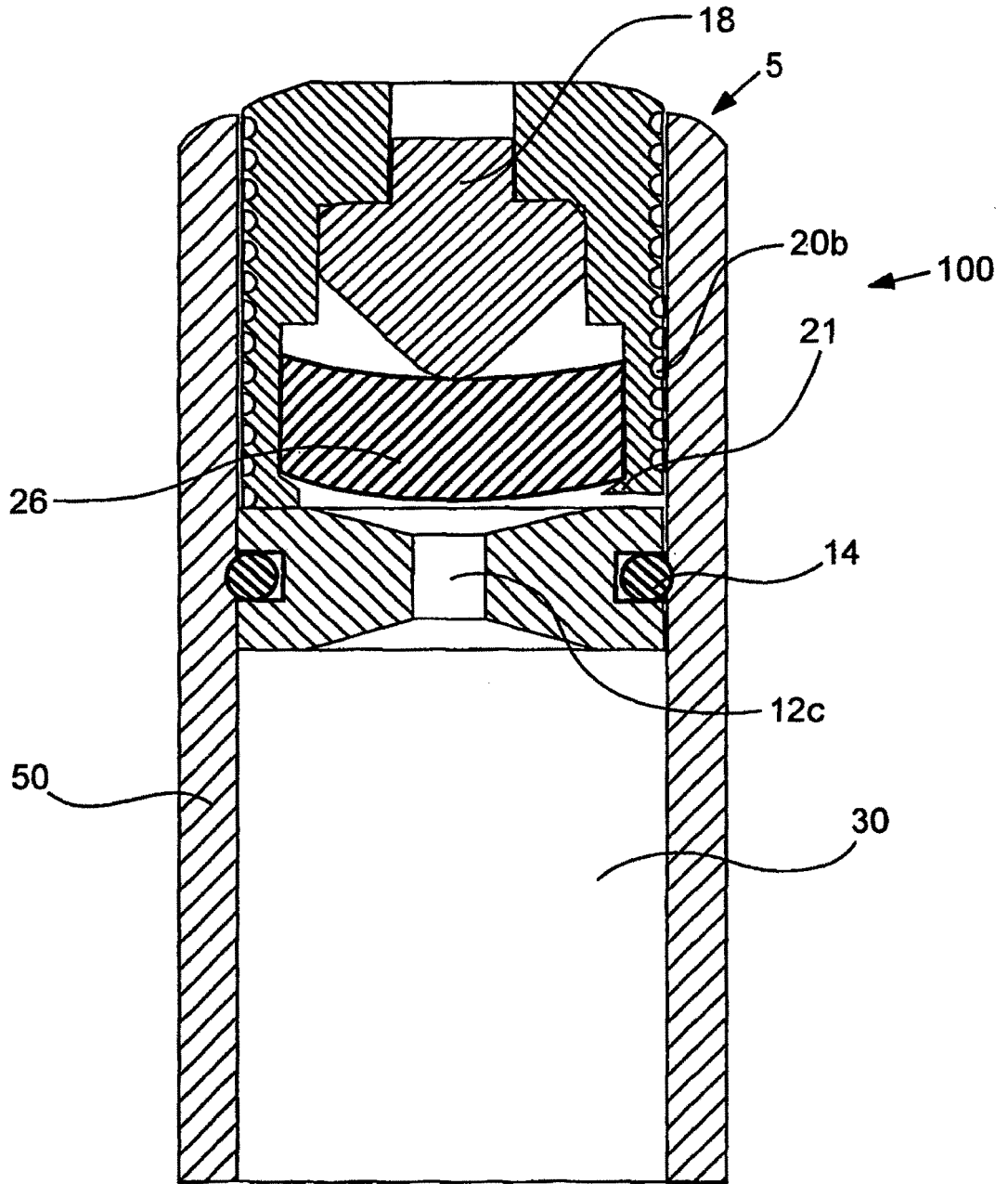


FIG. 16

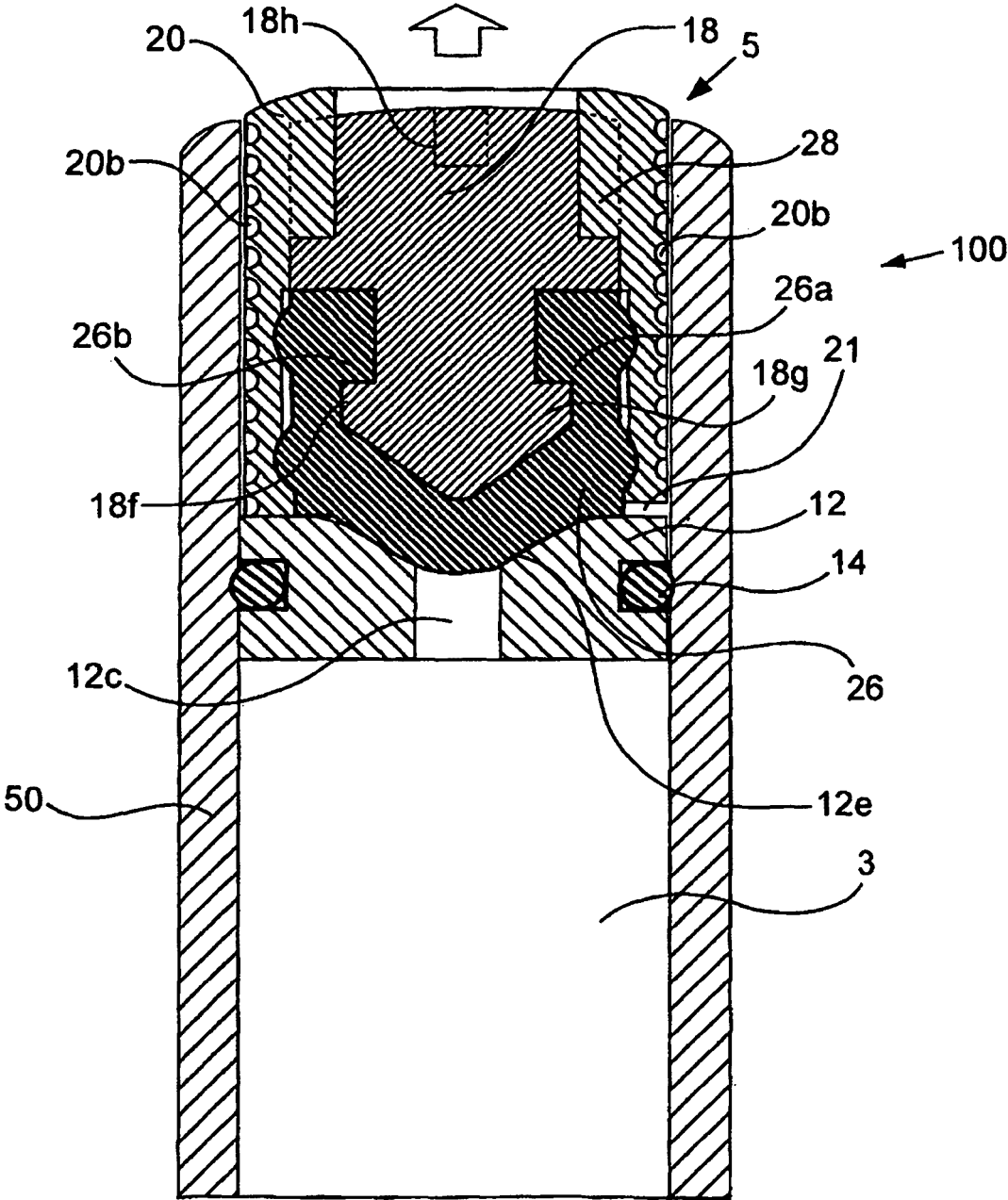


FIG. 17

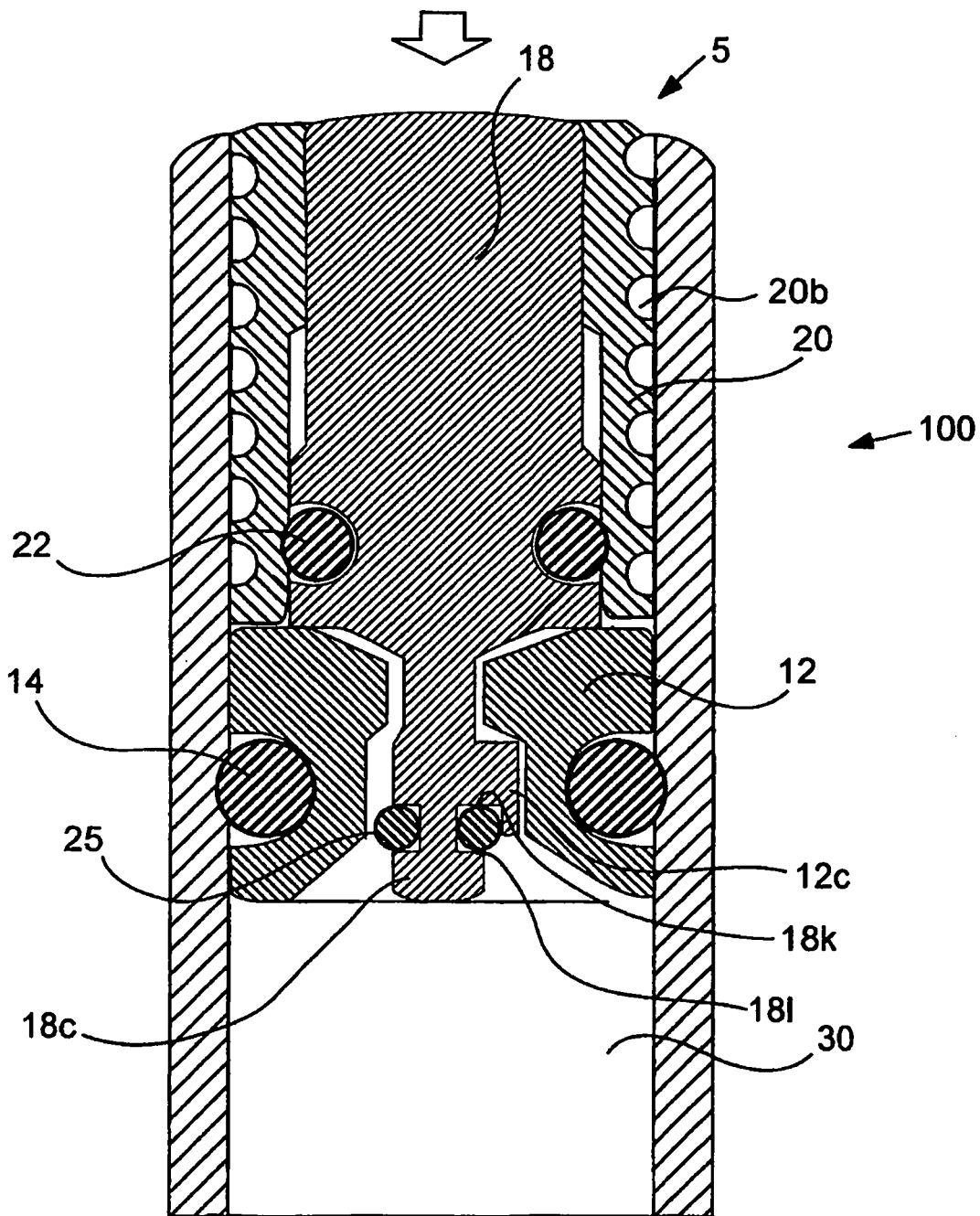


FIG. 18