



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 280 909**

51 Int. Cl.:
A61L 31/16 (2006.01)
A61M 5/142 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04254741 .4**
86 Fecha de presentación : **06.08.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1504778**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **09.02.2005**

54 Título: **Bomba implantable para el tratamiento de la obesidad.**

30 Prioridad: **06.08.2003 US 492848 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.09.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.09.2007

73 Titular/es: **ETHICON ENDO-SURGERY, Inc.**
4545 Creek Road
Cincinnati, Ohio 45242, US

72 Inventor/es: **Rohr, William L.;**
Freeman, Lynette;
Beaupre, Jean Michael;
McKenna, Robert H.;
Warren, Alison y
Sox, Thomas E.

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 280 909 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

Bomba implantable para el tratamiento de la obesidad.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere, en general, a instrumentos para el control de la obesidad y, más en particular, a un dispositivo implantable para suministrar al ileo medicamentos supresivos del apetito.

10 **Antecedentes de la invención**

La obesidad se considera un importante problema de salud, con costes anuales asociados que alcanzan los 100.000 millones de dólares sólo en USA. La obesidad mórbida es una condición de obesidad con la presencia de una enfermedad progresiva de debilitamiento secundario, y generalmente está asociada a un índice de masa corporal (BMI) superior a 40 kg/m². Mientras que el mecanismo básico de la obesidad es simplemente un desequilibrio entre la relación calórica entre lo que se adquiere y lo que se quema, los factores subyacentes son variados y complejos, y los intentos tradicionales de una pérdida de peso sostenida con esta población, son casi siempre infructuosos. Con frecuencia, existen influencias genéticas y otras biológicas que pueden pasar por alto causas medioambientales. En consecuencia, la obesidad es una enfermedad que elude un tratamiento simple, con una relación de recurrencia superior al 90% para aquellos que intentan perder peso. Además, los resultados a largo plazo utilizando tratamientos conservadores para la obesidad mórbida, son por lo general infructuosos y están típicamente asociados a una pérdida adicional de autoestima cuando se vuelve a ganar peso. La hipertensión, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, junto con un sinnúmero de otras enfermedades co-mórbidas, hacen en conjunto que la obesidad mórbida sea, solamente frente al tabaco, la segunda causa de muerte evitable.

Actualmente, más de 350 compuestos con diez modos de actuación diferentes, están siendo investigados para el tratamiento de la obesidad. Una clase importante de agentes de control de peso son los medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central (CNS) para suprimir el apetito. Una subclase importante de medicamentos supresores de apetito CNS interactúa con los receptores catecolaminérgicos del tronco cerebral. Éstos incluyen medicamentos controlados tales como la anfetamina, fenmetrazina, y dietilproprión, y medicamentos sobre-el-mostrador tales como fenilpropanolamina. El manidizol es otro medicamento CNS activo que, aunque no es una catecolamina, activa el sistema nervioso central. Cada uno de estos agentes tiene un potencial de adicción y, las dosis que reducen el apetito de manera efectiva, es decir, suprimen la ingesta de alimentos en un 20-30%, inducen efectos colaterales significativos del CNS, tales como nerviosidad, pérdida de concentración e insomnio.

Otra clase importante de agentes de control de peso son los medicamentos que fomentan una mala absorción de nutrientes mediante la supresión de enzimas digestivas. Un agente de esta categoría es Arcabosa, un inhibidor bacteriano de amilasa y de glicosidasas de células de cepillo. Otro consiste en el tetrahidropostatín, un inhibidor fungilipasa. Estos agentes trabajan evitando la digestión de carbohidratos y/o de grasas, creando así una reducción efectiva del número de calorías absorbidas, a pesar de un consumo continuado. Un inconveniente consiste en que la inhibición virtualmente completa de las enzimas respectivas, debe ser mantenida durante el período digestivo, una situación que raramente puede ser conseguida.

Una tercera clase de agentes de control de peso consiste en los sustitutos no calóricos, no nutritivos, de la dieta, como sacarina, aspartamo o sucralosa, sustitutos del azúcar, y poliéster de sacarosa, un sustituto de la grasa. Estos agentes, mientras no se absorben, proporcionan un sabor y/o una textura similar al nutriente al que sustituyen. La desventaja de estos sustitutos consiste en que las personas desarrollan hiperfagia para compensar la reducción de calorías debida a la sustitución. A veces se utilizan también los medicamentos termogénicos. Los medicamentos de catecolamina discutidos anteriormente, tienen algo de actividad termogénica, adicionalmente a su supresión de apetito. También se utiliza habitualmente la hormona tiroidea.

Los dispositivos quirúrgicos han sido empleados también para controlar el apetito. Se han colocado globos intragástricos endoscópicamente de acuerdo con la teoría de que incrementan la cantidad de distensión gástrica y de ese modo aumentan las respuestas de saciedad. Sin embargo, han dejado de ser usados en los Estados Unidos debido a que, aunque no se haya demostrado que exista nada mejor que las dietas restringidas para fomentar la pérdida de peso, su uso a largo plazo ha sido asociado a severos efectos colaterales tales como ulceración gástrica y migración de los globos por el intestino delgado, dando lugar a obstrucciones intestinales. Tales dispositivos son vendidos todavía en Europa. La desviación biliopancreática, la desviación gástrica y la partición gástrica (grapado), son también procedimientos habituales, pero los efectos colaterales a largo plazo no han sido todavía determinados.

Sensores que detectan la presencia de nutrientes específicos, se encuentran presentes a través de la longitud completa del intestino delgado. Estos sensores pueden reconocer la presencia de azúcares simples, grasas y ácidos grasos, y aminoácidos y péptidos de cadena corta. Estos sensores proporcionan una retroacción neuronal que tiene dos efectos fisiológicos. En primer lugar, la velocidad de vaciado gástrico se ralentiza, de modo que la retroacción del ileo sirve como un freno sobre el vaciado gástrico y la movilidad intestinal. En segundo lugar, la sensación de saciedad tras el consumo de un alimento es prolongada. La liberación del péptido hormonal YY (PYY) por parte de las células de detección del nutriente, es al menos parcialmente responsable del efecto de freno ileal puesto que es un péptido I de tipo glucano (GLP1).

Los estudios de intubación en perros y ratas han mostrado que la perfusión de lípidos en el ileo terminal, en comparación con la infusión en porciones más proximales del intestino delgado, tiene un efecto mucho más prolongado sobre el retardo del vaciado gástrico y la reducción del consumo de alimentos. Así, la fortaleza de los sensores para disparar una respuesta de frenado, se incrementa con la distancia desde el estómago.

5 La mayor parte de los macronutrientes son absorbidos rápidamente en las porciones del intestino más proximales al estómago. La presencia de nutrientes en el ileo distal indica al cuerpo que el vaciado gástrico está ocurriendo de forma demasiado rápida, y los nutrientes no absorbidos están alcanzando el colón y por ello están siendo desperdiciados desde un punto de vista nutricional. La prolongación de la saciedad reduce la inclinación del organismo a volver a comer antes de que la comida anterior haya sido completamente digerida.

15 Se ha desarrollado una píldora recubierta, que tiene como objetivo el ileo para el suministro de azúcares, ácidos grasos, polipéptidos, y aminoácidos con el fin de estimular artificialmente el sistema de retroacción de freno ileal del cuerpo. Un recubrimiento sobre la píldora conserva la integridad de la cápsula de la píldora hasta que se alcanza el ileo, con lo que la liberación del contenido de la píldora reduce la movilidad intestinal e incrementa las sensaciones de saciedad del paciente. Sin embargo, existe una variación significativa en los tractos GI de quienes están combatiendo la obesidad. Las píldoras existentes no están por lo general ajustadas a las necesidades específicas y a los tipos de cuerpos de los pacientes y, por lo tanto, en algunos casos, puede fallar el punto de suministro ileal deseado por completo. La manipulación esporádica o ineficaz del mecanismo de retroacción de freno ileal puede hacer que el control de la obesidad resulte un proceso difícil o inútil. Por lo tanto, existe la necesidad de un dispositivo que estimule artificialmente el sistema de retroacción de freno ileal que tiene como objetivo consistentemente las porciones deseadas del tracto GI del paciente de manera que pueda ser ajustado directamente a las necesidades del paciente. La presente invención cumple con estas y otras necesidades, y subsana las deficiencias de las técnicas y sistemas conocidos.

25 Sumario de la invención

La invención materializa dispositivos para el suministro intestinal de agentes activos para fomentar o inducir saciedad en un sujeto. En la presente invención, una formulación de agente activo comprende nutrientes y agentes farmacológicos. Los nutrientes se eligen, por lo general, en el grupo consistente en productos alimenticios, aminoácidos, péptidos, proteínas, lípidos, carbohidratos, vitaminas y minerales. La formulación de agente activo se almacena en el interior de un sistema de suministro de agente activo (por ejemplo, contenido en un depósito en el interior del sistema de suministro de agente activo). La formulación de agente activo comprende una cantidad de agente activo suficiente para el tratamiento, y es estable a las temperaturas corporales (es decir, sin degradación inaceptable) durante el período de tratamiento pre-seleccionado. Los sistemas de suministro de agente activo almacenan la formulación de agente activo de forma segura (por ejemplo, sin descarga de dosis), proporcionan protección suficiente a partir de los procesos corporales para evitar una degradación inaceptable de la formulación, y liberan la formulación de agente activo de una manera controlada a una velocidad terapéuticamente efectiva para tratar el hambre o la obesidad. Durante el uso, el sistema de suministro de agente activo se implanta en el cuerpo del sujeto en un lugar de implantación, y se libera la formulación de agente activo desde el sistema de suministro de agente activo hasta un lugar de suministro en el interior del tracto intestinal. Con preferencia, el lugar de suministro es el intestino delgado. Más preferiblemente, el lugar de suministro es el ileo. El lugar de suministro puede ser el mismo, ser cercano al, o estar alejado del, lugar de implantación. Una vez liberada en el lugar de suministro, la formulación de agente activo entra en los intestinos delgados para actuar sobre los sensores de nutriente para modular la respuesta a la saciedad.

45 En consecuencia, la presente invención proporciona el uso de una formulación que comprende un agente activo elegido en el grupo consistente en nutrientes y agentes farmacológicos en cantidades terapéuticamente efectivas suficientes para inducir o fomentar una sensación de saciedad en un sujeto durante un período de al menos 3 días durante la fabricación de un dispositivo implantable para modular la saciedad en el sujeto mediante suministro intestinal de la formulación al lugar de acción en el sujeto, con lo que el agente activo está presente en el lugar de la acción en el interior del tracto gastrointestinal en una cantidad suficiente para modular la saciedad, en el que el dispositivo comprende: un sistema de suministro controlado de agente activo adaptado para su implantación completa en un lugar de implantación elegido en el grupo consistente en un lugar subcutáneo, un lugar intraperitoneal, un lugar sub-dérmico, un lugar intramuscular, y un lugar de tejido intra-adiposo del sujeto; una bomba, y una formulación.

55 Adicionalmente, se describe un procedimiento de suministro de larga duración, en un lugar específico, de una composición que comprende un agente activo farmacéuticamente aceptable que puede incluir al menos un ingrediente activo seleccionado a partir del grupo consistente en nutrientes de grado alimenticio (productos alimenticios naturales), y un agente de suministro farmacéuticamente aceptable, de manera directa en una longitud del intestino. La composición comprende en general un agente activo farmacéuticamente aceptable que puede incluir al menos un ingrediente activo seleccionado en el grupo consistente en nutrientes de grado alimenticio (productos alimenticios naturales), y un agente de suministro farmacéuticamente aceptable, formulado para liberar los ingredientes activos en el ileo. Los nutrientes de grado alimenticio pueden incluir, aunque sin limitación, azúcares, ácidos grasos libres, polipéptidos, aminoácidos, y productos alimenticios adecuados que sean precursores de los mismos.

65 Por ejemplo, se describe un procedimiento de modulación del apetito en un sujeto, comprendiendo el procedimiento: implantar en un sujeto, en un lugar de implantación, un sistema de suministro de agente activo que comprende una bomba y una formulación, comprendiendo la formulación un agente activo elegido en el grupo consistente en nutrien-

tes y agentes farmacológicos, en el que la formulación comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de agente activo suficiente para inducir o fomentar una sensación de saciedad en el sujeto, y suministrar la formulación desde el sistema de suministro de agente activo hasta el sujeto, con lo que el agente activo entra en el sistema gastrointestinal, con lo que el agente activo está presente en el lugar de acción del interior del tracto gastrointestinal en una cantidad
 5 suficiente para modular la saciedad. Adicionalmente, el paciente puede llevar la bomba externamente, donde el medio de suministro esté dirigido al tracto gastrointestinal del paciente. Cuando se localiza externamente, la bomba puede permitir que el paciente se auto-administre el agente de saciedad en momentos predeterminados o según indiquen las necesidades del paciente o la reacción sensorial.

10 En una realización, el sistema de suministro de agente activo se implanta en un lugar de implantación elegido en el grupo consistente en un lugar subcutáneo, un lugar sub-dérmico, un lugar intramuscular, y un lugar de tejido intra-adiposo.

15 En otra realización, la formulación se suministra a una relación de volumen desde aproximadamente 0,01 micro-litros por día hasta aproximadamente 30 mililitros por día. En otra realización, el suministro de la formulación es sustancialmente continuo. En otra realización, el sistema de suministro de agente activo está acoplado a un extremo proximal de un catéter para el suministro de la formulación a un sitio de suministro a distancia del lugar de implan-
 20 tación. En otra realización, la bomba se elige en el grupo consistente en una bomba electromecánica, una bomba electrosmótica, una bomba hidrolítica, una bomba piezoeléctrica, una bomba elastomérica, una bomba de presión de vapor, una bomba alimentada por gravedad, y una bomba electrolítica. Adicionalmente, se contempla una bomba de velocidad programable que tiene un reloj como elemento activo, en la que se administran velocidades de infusión dife-
 rentes en diferentes momentos del día. La variación de las velocidades de infusión puede proporcionar a los pacientes un apetito más natural en períodos predeterminados establecidos de acuerdo con ritmos circadianos.

25 En otra realización, la formulación comprende nutrientes elegidos en el grupo consistente en productos alimenticios, aminoácidos, péptidos, proteínas, lípidos, carbohidratos, vitaminas y minerales.

De acuerdo con una realización de la invención, los ingredientes activos se eligen en el grupo consistente en
 30 azúcares, ácidos grasos, polipéptidos de fenilalanina, y aminoácidos. De acuerdo con otra realización, el ingrediente activo puede incluir azúcares monoméricos, tales como glucosa y xilosa. Además, los derivados químicos o análogos químicos de los productos alimenticios naturales, pueden ser utilizados en lugar de, o junto con, los productos natu-
 rales para aumentar el poder de respuesta de saciedad, mediante una solubilidad más favorable, una absorción de pH amortiguado, afinidad a los sensores de nutriente en el intestino, o alguna combinación de esas propiedades.

35 También se describe un procedimiento para controlar el apetito que comprende el suministro a largo plazo de agen-
 tes activos seleccionados a porciones específicas del tracto gastrointestinal a una velocidad de suministro controlada. El tracto gastrointestinal tiene aproximadamente de 7,63 a 9,15 metros (25 a 30 pies) de longitud en los adultos, e incluye la boca, el esófago, el estómago, el intestino delgado (duodeno, yeyuno e ileo), y el intestino grueso (ciego, colon y recto), y el canal anal.
 40

También se describe un procedimiento para controlar el apetito que comprende esparcir un agente activo seleccio-
 nado sobre una longitud de intestino. El procedimiento puede comprender además el suministro del ingrediente activo principalmente en el ileo. Una vez que empieza la liberación, ocurre preferentemente sobre la longitud del ileo.

45 El sumario anterior no ha sido previsto para que describa cada realización o cada implementación de la presente invención. Las ventajas y logros, junto con una comprensión más completa de la invención, resultarán evidentes y podrán ser apreciados con referencia a la descripción detallada que sigue y a las reivindicaciones tomadas junto con los dibujos que se acompañan.

50 Otros aspectos y ventajas de esta invención serán descritos en los ejemplos que siguen, los cuales deberán ser considerados como ilustrativos y no limitativos del alcance de esta solicitud.

A través del presente documento, todas las temperaturas están expresadas en grados Celsius, y todos los porcentajes son porcentajes en peso a menos que se indique otra cosa. Lo que sigue son definiciones de términos utilizados en esta
 55 descripción. La definición inicial proporcionada para un grupo o término se aplica aquí al grupo o término a través de la presente especificación, individualmente o como parte del grupo, a menos que se indique otra cosa.

Breve descripción de los dibujos

60 Esta invención, según se define en las reivindicaciones, puede ser mejor comprendida con referencia a los dibujos que siguen. Los dibujos no están necesariamente a escala, habiéndose puesto énfasis por el contrario en la claridad de ilustración de los principios de la presente invención.

65 Las características novedosas de la invención se exponen de manera más particular en las reivindicaciones anexas. La propia invención, no obstante, tanto en su organización como en los métodos de aplicación, junto con otros objetos y ventajas de la misma, puede ser mejor comprendida mediante referencia a la descripción que sigue tomada junto con los dibujos que se acompañan, en los que:

La Figura 1 es una representación gráfica de un depósito de agente activo y una bomba, de acuerdo con la presente invención;

La Figura 2 es una representación gráfica de un catéter de suministro de agente activo de acuerdo con la presente invención;

La Figura 3 es una vista lateral de un catéter de suministro de agente activo dispuesto en el interior del ileo y conectado al depósito de agente activo y a la bomba situada en el tejido graso subcutáneo del cuerpo humano, y

La Figura 4 es un diagrama de flujo de un procedimiento que proporciona un agente de saciedad al tracto gastrointestinal de un paciente.

En la descripción que sigue de las realizaciones ilustradas, se hace referencia a los dibujos que se acompañan, los cuales forman parte de la misma, y en los que se muestra a título de ejemplo varias realizaciones ilustrativas según las cuales puede ponerse en práctica la invención. Se debe entender que pueden utilizarse otras realizaciones, y que se pueden realizar cambios estructurales y funcionales sin apartarse del alcance de la presente invención.

Descripción detallada de la realización preferida

Antes de que la presente invención para la modulación del apetito y la saciedad sea descrita, se debe entender que esta invención no está limitada a la metodología, los dispositivos, las formulaciones terapéuticas, y los síndromes de apetito y de obesidad descritos, puesto que pueden, por supuesto, variar. También debe entenderse que la terminología aquí utilizada es a efectos de descripción de realizaciones particulares solamente, y no está previsto que limite el alcance la presente invención, la cual estará limitada solamente por las reivindicaciones anexas.

Se debe apreciar que, según se utiliza aquí y en las reivindicaciones anexas, las formas en singular “un”, “y” y “el” incluyen los referentes en plural a menos que el contexto indique claramente otra cosa. De ese modo, por ejemplo, la referencia a “un sistema de suministro de agente activo” incluye una pluralidad de tales dispositivos, y la referencia al “procedimiento de suministro” incluye la referencia a etapas y procedimientos equivalentes conocidos por los expertos en la materia, y así sucesivamente.

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos aquí utilizados tienen el mismo significado que el entendido habitualmente por los expertos en la materia a la que esta invención pertenece. Aunque algunos dispositivos y materiales similares o equivalentes a los aquí descritos pueden ser utilizados en la puesta en práctica o en los ensayos de la invención, ahora se van a describir los dispositivos y los materiales preferidos.

Todas las publicaciones aquí mencionadas tienen el propósito de describir y definir composiciones y metodologías que podrían ser utilizadas en relación con la invención actualmente descrita. Las publicaciones que aquí se discuten se proporcionan únicamente a efectos de descripción anterior a la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada debe ser aquí considerado como admisión de que la invención carece de derechos por anticipación de una descripción en virtud de una invención anterior.

La invención materializa dispositivos para el suministro intestinal de agentes que fomentan o inducen saciedad en un sujeto. En la presente invención, una formulación de agente activo comprende nutrientes y agentes farmacológicos. Los nutrientes se eligen en general a partir del grupo consistente en productos alimenticios, aminoácidos, péptidos, proteínas, lípidos, carbohidratos, vitaminas y minerales. La formulación de agente activo se almacena dentro de un sistema de suministro de agente activo (por ejemplo, contenido en un depósito dentro del sistema de suministro controlado de agente activo). La formulación de agente activo comprende una cantidad de agente activo suficiente para el tratamiento, y es estable a las temperaturas corporales (es decir, sin degradación inaceptable) durante el período de tratamiento preseleccionado completo. Los sistemas de suministro de agente activo almacenan la formulación de agente activo de forma segura (por ejemplo, sin descarga de dosis), proporcionan protección suficiente a partir de los procesos corporales para impedir una degradación inaceptable de la formulación, y liberan la formulación de agente activo de una forma controlada a una velocidad terapéuticamente efectiva para tratar el hambre o la obesidad. Durante el uso, el sistema de suministro de agente activo se implanta en el cuerpo del sujeto, en un lugar de implantación, y la formulación de agente activo se libera a partir del sistema de suministro de agente activo hasta un lugar de suministro en el interior del tracto gastrointestinal. Con preferencia, el sitio de suministro es el intestino delgado. De forma más preferente, el lugar de suministro es el ileo. El sitio de suministro puede ser el mismo que, ser cercano a, o ser distante del lugar de implantación. Una vez que ha sido liberada en el lugar de suministro, la formulación de agente activo entra en el intestino delgado para actuar sobre los sensores intestinales para modular la respuesta a la saciedad.

La absorción de grasas o lípidos (términos utilizados aquí de manera intercambiable), se produce principalmente tras su entrada en el intestino delgado. En el intestino delgado, los receptores específicos para las grasas y las proteínas, y la osmolalidad, la acidez y el tamaño de partícula de la comida, activan reacciones propulsivas e inhibitorias (es decir, el frenado ileal), las cuales modulan entonces su tránsito y absorción. La presente invención materializa dispositivos idealmente adecuados para el suministro intestinal de agentes activos para el tratamiento de la saciedad fomentando el frenado ileal en un sujeto.

ES 2 280 909 T3

El término “saciedad” se utiliza aquí para describir en general cualquier estado de estar satisfecho o alguna hartura de apetito, es decir, una cantidad incrementada de la sensación de estar satisfecho o de estar lleno después de comer. La saciedad puede ser medida, ya sea en términos de la cantidad de alimento consumido (dimensión de la comida), ya se por el tiempo de permanencia en reposo, o ya sea por el tiempo entre consumos de alimentos (intervalo entre comidas). Una pronta saciedad consiste en tener la sensación de estar lleno prematuramente (más pronto de lo normal o después de haber comido menos de lo habitual). El proceso fisiológico que detiene la acción de comer es inconsciente y se denomina saciación. Normalmente empieza pronto en una comida y termina cuando se acaba de comer. Según se utiliza aquí, la saciedad es un proceso que ocurre durante una comida, o la saciedad postprandial, un estado de no comer que empieza después de una comida y que dura hasta el comienzo de la siguiente comida.

El término “modulación o tratamiento de la saciedad” se utiliza aquí para describir en general la regulación, la regresión, la supresión o la mitigación del apetito con el fin de que el sujeto se encuentre más cómodo según se determina mediante criterios subjetivos, criterios objetivos, o ambos. Con preferencia, los procedimientos y los dispositivos se utilizan aquí para crear una pronta saciedad en un sujeto, pero no requieren una saciedad completa, sino sólo algo de incremento en la respuesta a la saciedad. En general, la saciedad se evalúa subjetivamente por la información del paciente, donde el profesional de la salud tiene en cuenta la edad del paciente, los antecedentes culturales, el entorno, y otros factores de antecedentes psicológicos que se sabe que alteran la reacción subjetiva de la persona a los alimentos y al hambre.

Haciendo ahora referencia a las Figuras 1, 2 y 3, la presente invención comprende un sistema 12 de suministro de catéter de agente activo que posee un depósito y una bomba 10 de agente activo, y un catéter 20 de suministro de agente activo. El depósito y la bomba 10 pueden ser cualquier depósito y/o bomba de suministro de fluido adecuados que dispongan, por ejemplo, de una protuberancia 13 de inserción de fluido liberable, un depósito 11 de fluido, una bomba 14 de fluido, y un puerto macho de suministro de fluido que se extiende radialmente, según se va a discutir mejor aquí. La protuberancia 13 de inserción puede estar construida a partir de cualquier material adecuado tal como, por ejemplo, poliolefinas (polietileno de alta densidad (HDPE), polietileno de baja densidad (LLDPE), polipropileno (PP), y similares), que permita que una jeringa u otro medio de suministro de fluido pueda pasar a través de la protuberancia de inserción hacia una cavidad (no representada) del depósito 11 de fluido para el suministro de un agente activo en el mismo. Tras la retirada del medio de suministro de fluido, el material que comprende la protuberancia 13 de inserción volverá sustancialmente a sellarse, evitando con ello el escape del agente activo.

El catéter 20 de suministro de agente activo puede ser cualquier medio de suministro de fluido adecuado tal como, por ejemplo, un tubo de yeyunostomía. El catéter 20 incluye un puerto 21 hembra posicionado en un primer extremo terminal del catéter 20, y adaptado para emparejarse con el puerto 15 macho de suministro de fluido del depósito y bomba 10. El catéter 20 incluye un lumen 22 alargado de transmisión de fluido, que se extiende desde el puerto 21 hembra hasta el segundo extremo terminal del catéter 20. Posicionada cerca del segundo extremo terminal del catéter 20 y en torno a la circunferencia del lumen 22, se encuentra una primera abrazadera 23 que se extiende lateralmente. Una segunda abrazadera 24 que se extiende lateralmente se encuentra situada distalmente respecto a la primera abrazadera 23 extendida lateralmente, en relación de proximidad cercana con el segundo extremo terminal del catéter 20.

La bomba y depósito 10 están adaptados para su colocación subcutáneamente dentro de las capas grasas del cuerpo humano, intra-abdominalmente, intra-luminalmente, o en cualquier otra posición adecuada como se va a discutir aquí con mayor detalle. El puerto 21 hembra del catéter 20 está adaptado para acoplarse en relación de fluido con el puerto 15 macho de suministro de fluido, permitiendo que el fluido procedente del depósito 10 sea bombeado a través del lumen 22 del catéter 20. El catéter 20 está adaptado para su colocación subcutánea, en el que la primera abrazadera que se extiende lateralmente está anclada en la fascia de la pared abdominal en el espacio extra-peritoneal. Adicionalmente, se puede emplear una pluralidad de abrazaderas para proporcionar una fijación segura a, por ejemplo, la fascia de Scarpa para proporcionar un sello resistente al desprendimiento y a la infección bacteriana. La primera abrazadera 23 que se extiende lateralmente, impide que el catéter 20 se mueva indeseadamente una vez que ha sido insertado. La segunda abrazadera 24 que se extiende lateralmente y la porción distal del catéter 20, están adaptados para su colocación en el interior del ileo del paciente, de modo que la segunda abrazadera 24 que se extiende lateralmente asegura el catéter 20 en el interior del ileo. El sistema 12 de suministro de catéter de agente activo proporciona un suministro remoto de agente activo desde un lugar de implante hasta un lugar de suministro en el interior del lumen de los intestinos. El catéter 20 incluye además un globo 25 adaptado para asegurar el catéter 20 en el interior de la cavidad abdominal en la que un medio de fijación tal como una fila de suturas a modo de cordón para bolsa, puede ser dispuesto y apretado en torno a la abertura del intestino para asegurar el intestino al catéter 20. El globo 25 puede ser apretado contra el medio de sellado, para impedir fugas del contenido intestinal. Adicionalmente, el sistema de catéter incluye un filtro bacteriológico, un antibiótico impregnado, y/o una válvula de un sólo sentido para evitar la expansión hacia atrás de la flora bacteriana normal del cuerpo en la bomba.

Con referencia a la Figura 4, la etapa 101 del procedimiento 100 comprende insertar un trócar u otro medio de inserción adecuado en la cavidad abdominal tal y como se conoce habitualmente en el estado de la técnica. La etapa 102 del procedimiento 100 comprende insertar subcutáneamente el sistema 12 de suministro de catéter de agente activo en el cuerpo del paciente, donde el depósito y bomba 10 pueden ser posicionados en el interior del tejido graso que rodea la cavidad abdominal y la porción proximal del catéter 20 puede pasar hacia la cavidad abdominal. La etapa 102 comprende además hacer pasar la primera abrazadera 23 que se extiende lateralmente hacia la cavidad existente entre la pared abdominal y el ileo, y hacer pasar el globo 25 hacia el ileo en el que puede ser colocado un medio de

ES 2 280 909 T3

fijación, tal como una fila de suturas a modo de cordón de bolsa, y apretado alrededor de la abertura del intestino para asegurar el intestino al catéter 20. El globo 25 puede ser tensado a continuación contra el medio de sellado para evitar fugas del contenido intestinal.

5 La etapa 103 del procedimiento 100 comprende insertar el segundo extremo terminal del catéter 20 en el ileo del paciente, donde la primera abrazadera que se extiende lateralmente permanece en el interior de la cavidad abdominal, y la segunda abrazadera que se extiende lateralmente pasa al ileo. El sistema 12 de suministro de catéter de agente activo ha sido dirigido al ileo en la realización preferida de la presente invención; no obstante, la presente invención comprende además posicionar el sistema 12 de suministro de catéter de agente activo en posiciones adicionales según se discute mejor en lo que sigue.

15 La etapa 104 del procedimiento 100 comprende insertar una jeringa u otro medio adecuado de suministro de fluido a través de las capas dérmicas y hacia la protuberancia 13 de inserción de fluido del recipiente y bomba 10 como se va a discutir mejor aquí. La etapa 105 del procedimiento 100 comprende dispensar un agente activo desde el recipiente 11, a través del catéter 20, hacia el ileo del paciente con el fin de disminuir la movilidad intestinal e incrementar las sensaciones de saciedad experimentadas por el paciente. El agente activo puede ser dispensado en un intervalo cualquiera adecuado, a cualquier dosificación adecuada para el tratamiento de la obesidad. Opcionalmente, el depósito 11 puede ser recargado en el momento en que sea necesario. Con preferencia, la recarga del depósito 11 se realiza sin ser retirado del sitio de implantación, pero se realiza remotamente de un modo tal como, por ejemplo, mediante inyección con una jeringa. Adicionalmente, la presente invención comprende una bomba multi-cámara o multi-depósito combinada con un catéter multi-lumen, con lo que agentes activos que tienen una corta vida media, pueden ser mezclados justamente antes de la infusión. Además, esto permite que se puedan ajustar velocidades diferenciales de suministro desde cada una de la pluralidad de cámaras a las necesidades específicas del paciente.

25 Con preferencia, el depósito 11 se recarga no más de cada 7 días. Más preferiblemente, el depósito 11 se recarga no más de cada 30 días. La etapa 106 del procedimiento 100 comprende extraer el sistema 12 de suministro de catéter de agente activo cuando el tratamiento para la condición de obesidad se ha completado. El sistema 12 de suministro de catéter de agente activo puede ser retirado mediante trócar o mediante cualquier otro medio adecuado de los conocidos normalmente en el estado de la técnica.

30 Las ilustraciones de las etapas de procedimiento, tales como, por ejemplo, las etapas ilustradas en la Figura 4, muestran etapas secuencialmente y en un orden particular. No hay necesidad de llevar a cabo las etapas en el orden ilustrado. La desviación del orden ilustrado para alguna o para todas las etapas, ha sido contemplada por la invención.

35 Se pueden utilizar características alternativas.

El presente sistema ha sido diseñado para optimizar la reacción de saciedad desde sensores intestinales normales, mediante pequeñas cantidades de nutrientes o de derivados de nutrientes, en esencia, hasta sensores corporales de "alimentación" que no están normalmente en contacto con los nutrientes a menos que se ingieran cantidades muy grandes. Ventajas significativas de esta alternativa son la probabilidad de una toxicidad mínima o nula, así como una sumisión incrementada del paciente debido a la ausencia de etapas de régimen activo requeridas por el paciente.

En particular, se describe un procedimiento para manipular el sentido de saciedad desarrollado a partir del tránsito gastrointestinal de una sustancia en un mamífero, si la sustancia es un compuesto de alimentación o de un medicamento. El procedimiento incluye administrar una cantidad terapéuticamente efectiva, a través de una ruta directa de suministro, de una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un agente activo, hasta el tracto gastrointestinal del mamífero. Según se utiliza aquí, el término "agente activo" incluye, sin limitación, cualquier sustancia que se desee incorporar a un sistema de suministro para un suministro y/o una liberación sostenidos o controlados, y que sea capaz de inducir o fomentar una sensación de saciedad en un sujeto. Un agente activo puede estar en cualquier estado, incluyen líquidos, soluciones, sólidos y similares. El agente activo puede ser un agente farmacéuticamente activo, tal como un agente activo y/o una sustancia diagnóstica para uso humano o veterinario. Un agente activo puede ser, simplemente a título de ejemplo, cualquier agente conocido en el estado de la técnica, por ejemplo, un polipéptido o un derivado de péptido efectivo para inducir una sensación de saciedad. Mediante el término "administrar" se pretende que signifique introducir el sistema o dispositivo de suministro de la presente invención en un sujeto. Cuando la administración se realiza a efectos de tratamiento, la administración puede ser tanto a efectos profilácticos como terapéuticos. Cuando se proporciona profilácticamente, la sustancia se proporciona con anterioridad a cualquier síntoma. La administración profiláctica de la sustancia sirve para evitar o atenuar cualquier síntoma posterior. Cuando se proporciona terapéuticamente, la sustancia se proporciona al principio (o inmediatamente después) de un síntoma. La administración terapéutica de esta sustancia sirve para atenuar cualquier síntoma real. El término "sujeto" significa cualquier sujeto, generalmente un mamífero (por ejemplo, humano, canino, felino, equipo, bovino, etc), en el que se desea una gestión del apetito o de la obesidad. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un agente terapéutico, o una proporción de suministro de un agente terapéutico, efectiva para facilitar un efecto terapéutico deseado. El efecto terapéutico preciso deseado (por ejemplo, el grado de saciedad), variará de acuerdo con la condición que va a ser tratada, la formulación que va a ser administrada, y una diversidad de otros factores que son apreciados por los expertos en la materia. En general, la invención incluye la supresión o la mitigación del hambre en un sujeto que puede estar asociada a cualquiera de una diversidad de etiologías identificables o no identificables. Adicionalmente, se contempla además que el sistema de suministro de la presente invención pueda ser usado en el tratamiento de, por ejemplo, la enfermedad de Crohn, u otras condiciones que puedan beneficiarse del suministro intra-

ES 2 280 909 T3

abdominal de medicamentos, así como también en la provisión de suplementos nutrientes en pacientes de cáncer. Se ha contemplado además que el sistema de la presente invención sea utilizado en combinación con un régimen alimenticio estricto, para dar a los pacientes la oportunidad de una rehabilitación con éxito una vez que el sistema ha sido retirado.

5 Puesto que la reacción de saciedad desde el intestino delgado distal (ileo) es más intensa por cantidad de agente activo detectado (por ejemplo, nutrientes) que desde el intestino proximal (yeyuno), el suministro de los nutrientes principalmente al ileo aumentará también la respuesta de saciedad por cantidad de agentes suministrado. De ese modo, el sitio amplio y predominante de suministro (ileo) optimizará el efecto, de modo que una pequeña cantidad de nutriente liberado podrá ser detectada como si fuera una gran cantidad, creando un efecto de saciación elevado.

10 El agente activo se elige en el grupo consistente en nutrientes y agentes farmacológicos. Los nutrientes se eligen, en general, en el grupo consistente en productos alimenticios, aminoácidos, péptidos, proteínas, lípidos, carbohidratos, vitaminas y minerales.

15 Las fuentes de proteínas adecuadas incluyen leche, soja, arroz, carne, por ejemplo, remolacha, animal y vegetal (por ejemplo, guisante, patata), huevo (albúmina de huevo), gelatina, y pescado. Las proteínas íntegras adecuadas incluyen, aunque sin limitación, proteína de caseína, a base de soja, a base leche, proteína de suero, proteína de arroz, colágeno de carne de vacuno, proteína de guisante, proteína de patata y mezclas de los mismos. Los hidrosilatos de proteínas adecuados incluyen también, aunque sin limitación, hidrosilato de proteína de soja, hidrosilato de proteína de caseína, hidrosilato de proteína de suero, hidrosilato de proteína de arroz, hidrosilato de proteína de patata, hidrosilato de proteína de pescado, hidrosilato de albúmina de huevo, hidrosilato de proteína de gelatina, una combinación de hidrosilatos de proteínas vegetales y animales, y mezclas de los mismos. Las proteínas hidrolizadas (hidrosilatos de proteínas) son proteínas que han sido hidrolizadas o partidas en fragmentos de péptidos más cortos y aminoácidos.

25 En el sentido más amplio, una proteína ha sido hidrolizada cuando uno o más enlaces amida han sido rotos. La rotura de enlaces amida puede ocurrir intencionalmente o accidentalmente durante la fabricación, por ejemplo debido a calentamiento o trituración. A los efectos de esta invención, el término "proteína hidrolizada" significa que ha sido procesada o tratada de una manera prevista para romper enlaces amida. Se puede efectuar una hidrólisis intencionada, por ejemplo, tratando una proteína íntegra con enzimas o con ácidos.

30 Las proteínas preferidas incluyen hidrosilatos de proteína hidrolizados preparados a partir de proteínas animales y vegetales tratadas con ácido o con enzima, tales como el hidrosilato de caseína, hidrosilato de suero, hidrosilato de caseína/suero, hidrosilato de soja, y mezclas de los mismos. Mediante hidrolizados de proteína "hidrolizados extensamente" se indica que la proteína íntegra ha sido hidrolizada en fragmentos de péptido en los que una mayoría de fragmentos de péptido tienen un peso molecular de menos de 1000 Daltons. Más preferentemente, al menos aproximadamente el 75% (con preferencia, al menos aproximadamente el 95%) de los fragmentos de péptido tienen un peso molecular menor que aproximadamente 1000 Daltons.

35 Los aminoácidos pueden ser uno o más de entre el ácido aspártico, alanina, arginina, asparagina, cistina, glicina, ácido glutámico, glutamina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofán, tirosina, y valina. Los aminoácidos preferidos son L-fenilalanina, L-triptofán, L-tirosina, L-cistina, L-aurina, L-metionina, L-arginina, y L-carnitina. Los aminoácidos más preferidos son L-fenilalanina y L-triptofán.

45 Los productos alimenticios, aminoácidos, péptidos, lípidos de proteínas, carbohidratos, vitaminas y minerales adecuados, pueden variar ampliamente, y son bien conocidos por los expertos en la elaboración de fórmulas pediátricas. Los carbohidratos útiles en la presente invención incluyen los mono-, di- y poli-sacáridos. Los sacáridos preferidos incluyen, por ejemplo, polímeros de glucosa, fructosa, manosa. Galactosa, sucrosa, maltosa, lactosa maltodextrinas y glucosa. Con preferencia, el carbohidrato es maltosa. Los carbohidratos adecuados pueden incluir, de ese modo, aunque sin limitación, almidones hidrolizados, íntegros, modificados de forma natural y/o de forma química, obtenidos del maíz, la tapioca, el arroz o la patata, en las formas ccrea y no ccrea; y azúcares.

50 Las vitaminas adecuadas incluyen, aunque sin limitación, las vitaminas A, E, C, D, K, las vitaminas del complejo B, el ácido pantoténico, tiamina, niacina, niacinamida, riboflavina, hierro y biotina. Los minerales incluyen, aunque sin limitación, el calcio, cromo, fósforo, sodio, cloro, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, selenio, y yodo. También se pueden usar sales. Las sales adecuadas incluyen aunque sin limitación, las de sodio, potasio, magnesio y calcio.

55 Los lípidos adecuados incluyen, aunque sin limitación, el aceite de coco, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de girasol alto oleico, aceite MCT (triglicéridos de cadena media), aceite de girasol, aceite de girasol alto oleico, aceite de palma, oleína de palma, aceite de canola, fuentes lípidas de ácido araquidónico y de ácido docosahexaénico, y mezclas de los mismos. Las fuentes lípidas de ácido araquidónico y de ácido docosahexaénico incluyen, aunque sin limitación, el aceite de pescado, aceite de yema de huevo, y aceite fungal.

60 Dependiendo de los resultados deseados, el agente activo puede incluir un lípido activo; una serotonina, un agonista de la serotonina, o un inhibidor de re-captación de serotonina; un péptido YY o un análogo funcional de péptido YY; un péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP) o un análogo funcional de CGRP; un agonista adrenérgico; un agonista opioide; una combinación de cualesquiera de éstos; o un antagonista de un receptor de serotonina, un receptor de péptido YY, un receptor de CGRP, un adrenorreceptor y/o un receptor opioide; y/o un péptido I similar a glucagon (GLP1).

ES 2 280 909 T3

Con preferencia, con el fin de inducir una sensación de saciedad en el sujeto, el agente activo consiste en uno o más agentes seleccionados en el grupo de un lípido activo; una serotonina, agonista de serotonina, o inhibidor de recaptación de serotonina; un péptido YY o un análogo funcional del péptido YY; péptidos GLP1 y análogos de GLP1, péptido relacionado con el gen de calcitonina, o un análogo funcional; CGRP o un análogo funcional de CGRP; un agonista adrenérgico; un agonista opioide, o una combinación de cualesquiera de éstos, que se suministra en una cantidad y bajo unas condiciones tales que el recorrido intestino-funcional colinérgico, al menos un recorrido gangliónico pre-vertebral, el paso neural eferente adrenérgico, la neurona internuncial serotoninérgica y/o la neurona internuncial opioide, son activados con éstos.

La serotonina, o 5-hidroxitriptamina (5-HT) se utiliza con preferencia a una dosis de 0,005-0,75 mg/kg de masa corporal. Los inhibidores de re-captación incluyen Prozac o Zoloft.

Los antagonistas del receptor de serotonina incluyen los antagonistas de los receptores 5-HT3, 5-HT1P, 5-HT1A, 5-HT2, y/o 5-HT4. Los ejemplos incluyen ondansetron o granisetron, antagonistas del receptor 5HT3 (gama de dosificación preferida de 0,04-5 mg/kg), desramciclano, o alosetron. Los antagonistas del receptor 5-HT4 se utilizan preferentemente a una dosificación de 0,5-500 picomoles/kg.

El péptido YY (PYY) y sus análogos funcionales se suministran a una dosis de 0,5-500 picomoles/kg. Los análogos funcionales de PYY incluyen PYY (22-36), BIM-43004 (Liu, C D, *et al.*, J. Surg. Res. 59(1): 80-84 [1995]), BIM-43073D, BIM-43004C (Litvak, D.A. *et al.*, Dig. Dis. Sci. 44(3): 643-48 [1999]). Se conocen también otros ejemplos en el estado de la técnica (por ejemplo, la Patente U.S. núm. 5.604.203). Los antagonistas del receptor PYY incluyen con preferencia los antagonistas de Y4/PP1, Y5 o Y5JPP2/Y2, y más preferentemente de Y1 o Y2 (por ejemplo, Patente U.S. núm. 5.912.227). Otros ejemplos incluyen BIBP3226, CGP71683A (King, P. J. *et al.*, J. Neurochem. 73 (2): 641-46 [1999]).

Los agonistas adrenérgicos incluyen la norepinefrina. Los agonistas adrenérgicos o adrenerreceptores incluyen los agonistas β -adrenerreceptores, incluyendo el propanolol y el atenolol. Éstos se utilizan preferentemente a una dosis de 0,05-2 mg/kg.

Los agonistas opioides incluyen los agonistas opioides delta-actuadores (dosis preferidas comprendidas en la gama de 0,05-50 mg/kg, más preferiblemente de 0,05-25 mg/kg); agonistas opioides κ -actuadores (dosis preferidas comprendidas en la gama de 0,005-100 microgramos/kg); agonistas opioides μ -actuadores (dosis preferidas comprendidas en la gama de 0,05-25 μ g/kg), y los agonistas epsilon-actuadores.

Los antagonistas de receptor opioide incluyen antagonistas opioides μ -actuadores (utilizados con preferencia a una dosis comprendida en la gama de 0,05-5 microgramos/kg); antagonistas de receptor κ -opioide (utilizados con preferencia a una dosificación de 0,05-30 mg/kg); antagonistas de receptor Δ -opioide (utilizados con preferencia a unas dosis de 0,05-200 microgramos/kg); y antagonistas de receptor ε -opioide. Ejemplos de antagonistas de receptor opioide útiles incluyen naloxona, naltrexona, metilnaltrexona, nalmefeno, H2186, H3116, o fedotozina, es decir, (+)-1-1[3,4,5-trimetoxi]benziloximetil]-1-fenil-N,N-dimetilpropilamina. Se conocen otros antagonistas útiles de receptor opioide (por ejemplo, Patente U.S. núm. 4.987.136).

En una realización, el agente activo consiste en uno o más lípidos activos. Con preferencia, el lípido activo se selecciona en el grupo consistente en ácidos grasos saturados o insaturados, grasas totalmente hidrolizadas y mezclas de los mismos, en una cantidad y una forma efectivas para fomentar el contacto del lípido con el intestino delgado del sujeto y, con ello, inducir saciedad.

El lípido activo puede estar en forma de una composición que, con su suministro al intestino, libere el lípido activo hacia el segmento proximal del intestino delgado, de modo que prolonga el tiempo de estancia de la sustancia en el intestino delgado y, con ello incrementa el efecto de disolución, biodisponibilidad y saciedad.

Según se utiliza aquí, "lípido activo" abarca una molécula digerida o sustancialmente digerida que tiene una estructura y una función sustancialmente similares a las de un producto final hidrolizado resultante de la digestión de grasa. Ejemplos de productos finales hidrolizados son moléculas tales como diglicérido, monoglicérido, glicerol, y más preferentemente, ácidos grasos libres o sales de los mismos.

En una realización preferida, el agente activo es un lípido activo que comprende un ácido graso saturado o insaturado. Los ácidos grasos contemplados por la invención incluyen ácidos grasos que tienen entre 4 y 24 átomos de carbono.

Ejemplos de ácidos grasos contemplados para su uso en la puesta en práctica de la presente invención incluyen el ácido caprónico, ácido caprónico, ácido capríco, ácido laúrico, ácido mirístico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido palmitoleico, ácido linoleico, ácido trans-hexadecanoico; ácido elaídico, ácido columbínico, ácido araquídico, ácido behénico, ácido eicosénico, ácido erúxico, ácido bresídico, ácido cetoleico, ácido nervónico, ácido Mead, ácido araquidónico, ácido timnodónico, ácido clupanodónico, ácido docosahexaenoico, y similares. En una realización preferida, el lípido activo comprende uno o más de entre el ácido oleico, ácido dodecanoico y monooleato de glicerol.

ES 2 280 909 T3

También se prefieren los lípidos activos en forma de sales farmacéuticamente aceptables de grasas hidrolizadas, incluyendo las sales de ácidos grasos. Se prefieren las sales de sodio o potasio, pero las sales formadas con otros cationes farmacéuticamente aceptables, son también útiles. Los ejemplos útiles incluyen las sales de sodio o potasio de caprolato, caprolato, caprato, laurato, miristato, oleato, palmitato, estearato, palmitolato, linolenato, trans-hexadecanoato, elaidato, columbinato, araquidato, behenato, eicosenoato, erucato, bresidato, cetoleato, nervonato, araquidonato, timnodonato, clupanodonato, docosahexanoato, y similares. En una realización preferida, el lípido activo comprende una sal oleato y/o dodecanoato.

El dodecanoato de sodio o el dodecilsulfato de sodio, son los ingredientes activos preferidos. Puesto que la disponibilidad de enzimas pancreáticas para digerir nutrientes poliméricos en el ileo es impredecible, el nutriente se suministra mejor en forma pre-digerida (monomérica). Se ha demostrado que la glucosa no es un buen agente activo en el ileo, pero que la grasa hace que actúe bien. Además, los ácidos grasos, como el ácido dodecanoico, son incluso absorbidos mucho más lentamente que la glucosa, de modo que incluso pequeñas cantidades pueden conseguir una duración larga de contacto.

Otro ingrediente activo preferido es el dodecilsulfato de sodio. Este material se sabe que es biológicamente activo en el lumen intestinal proximal, donde estimula la secreción pancreática incluso mejor que el ácido dodecanoico. El dodecanoato de sodio y el dodecilsulfato de sodio son solubles mucho más fácilmente al pH luminal que el oleato de sodio. El dodecanoato no requiere sal biliar para emulsificarlo, mientras que la dispersión de oleato de sodio estaría asistida por la sal biliar. La dispersión en la solución resulta necesaria para que el nutriente contacte con los nervios sensoriales de la mucosa intestinal. La inclusión de un incipiente, tal como NaCl o citrato trisodio, puede incrementar la densidad de los nutrientes suministrados.

El agente activo adecuado para su uso en esta invención, puede ser empleado en forma dispersa en un portador farmacéuticamente aceptable. Según se utiliza aquí, un portador útil es una emulsión comercialmente disponible, ENSURE, pero los lípidos activos, tales como oleato o ácido oleico, son también dispersibles en salsas, aliños, purés, u otros portadores comestibles. La dispersión puede ser realizada de diversas maneras, con preferencia en forma de solución.

Los lípidos pueden ser mantenidos en solución si la solución tiene las propiedades de la bilis (es decir, solución de micelas mezcladas, con sal biliar añadida), o la solución tiene las propiedades de un detergente (por ejemplo, amortiguador carbonato de pH 9,6) o de un solvente (por ejemplo, solución de Tween®). El segundo consiste en una emulsión que es un sistema de 2 fases, en el que una líquida se dispensa en forma de pequeños glóbulos a través de otro líquido que es inmisible con el primer líquido. El tercero es una suspensión con sólidos dispersos (por ejemplo, una suspensión microcristalina). Adicionalmente, cualquier agente de emulsificación y suspensión que sea aceptable para consumo humano, puede ser utilizado como vehículo para la dispersión de la composición. Por ejemplo, goma de acacia, ágar, alginato de sodio, bentonita, carbómero, carboximetilcelulosa, carrageno, celulosa en polvo, colesterol, gelatina, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, octoxinol 9, oleil alcohol, polivinil alcohol, povidona, propileno glicol monoestearato, lauril sulfato de sodio, ésteres de sorbitano, alcohol de estearilo, tragacanto, goma de xantano, condrus, glicerina, trolamina, aceite de coco, propileno glicol, malta y extracto de malta.

Otros agentes activos preferidos incluyen las vitaminas lipotróficas. Los lipotrópicos pueden incrementar la movilidad de los ácidos grasos., ayudando así a la gente a perder grasa corporal. Estos incluyen la colina, metionina, folato y vitamina B12, y son importantes para el metabolismo de los lípidos y la síntesis de membranas celulares. El agente activo puede incluir ácido linoleico conjugado. El ácido linoleico conjugado, mencionado como "CLA", es una mezcla de uno o de todos los isómeros del ácido octadecadienoico, incluyendo el cis-9, trans-11; cis-9, cis-11; trans-9, cis-11; trans-9, trans-11; cis-10-cis-12; cis-10, trans-12; trans-10, cis-12; y trans-10, trans-12 cis-9, trans-11 y trans 10, cis-12; los isómeros son cis-11; trans-9, trans-11; cis-10-cis-12; cis-10, trans-12; trans-10, cis-12; y trans-10, trans-12 cis-9, trans-11 y trans-10, cis-12, son los isómeros que se estima que tienen la actividad más biológica. Los estudios en animales sugieren que el CLA aumenta la lipólisis, la fragmentación de la grasa.

Otros agentes farmacológicos que pueden ser añadidos al agente activo incluyen análogos de somatostatina, inhibidores de liberación de insulina, y agentes anti-diarreicos, antibióticos, fibra y electrolitos.

Cualquiera de estas formulaciones puede ser incorporada en una solución, emulsión o suspensión que contenga el agente activo. Los agentes activos pueden ser proporcionados en una cualquiera de una diversidad de formulaciones compatibles con el suministro intestinal, siempre que la formulación sea estable (es decir, no esté sujeta a degradación hasta una cantidad inaceptable de temperatura corporal). La concentración de agentes activos en la formulación puede variar desde alrededor de 0,1% en peso hasta alrededor de 80 o incluso 100% en peso. Los agentes activos pueden ser proporcionados en una forma cualquiera adecuada para ser portados por el dispositivo de suministro controlado del medicamento, y liberados para su distribución, por ejemplo en forma sólida, semi-sólida, en gel, líquida, suspensión, emulsión, formulación de dosificación osmótica, formulación de dosificación de difusión, formulación erosionable, etc. De particular interés es la formulación de agentes activos en una forma adecuada para su formulación utilizando una bomba implantada tal como, por ejemplo, una bomba osmótica.

Los portadores y/o diluyentes orgánicos o inorgánicos de grado farmacéutico, adecuados para el suministro sistémico, pueden ser incluidos en formulaciones adecuadas para su suministro de acuerdo con la invención. Tales portadores

ES 2 280 909 T3

fisiológicamente aceptables, son bien conocidos en el estado de la técnica. Ejemplos de portadores líquidos para su uso de acuerdo con la presente invención, pueden ser soluciones estériles acuosas o no acuosas, que no contengan ningún material que no sea el ingrediente activo. Las formulaciones pueden comprender además, opcionalmente, amortiguadores tales como fosfato de sodio a un valor de pH fisiológico, una solución salina fisiológica, o ambos (es decir, fosfato-solución salina amortiguada). Portadores acuosos adecuados pueden

En una realización, la formulación comprende agentes activos y un surfactante no iónico. Los surfactantes no iónicos adecuados incluyen los que sean farmacéuticamente aceptables, incluyendo aunque sin limitación, el polisorbato, tal como polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60; trioleato de sorbitano; polioxietileno polioxipropilenglicol, por ejemplo polioxietileno(160)glicol y polioxipropileno(30)glicol. Otros surfactantes no iónicos que son adecuados para su uso en las formulaciones, incluyen los surfactantes no iónicos de tipo éster de alcohol polihidroxi de ácido graso, tal como monolaurato, monooleato, monoestearato o monopalmitato de sorbitano, triestearato o trioleato de sorbitano, aductos de polioxietileno, y ésteres de alcohol polihidroxi de ácido graso, tales como monolaurato, monooleato, monoestearato, monopalmitato, triestearato o trioleato de sorbitano, ésteres polietileno glicol de ácido graso tales como polioxietil estearato, polietileno glicol 400 estearato, polietileno glicol 2000 estearato, en particular copolímeros de bloque de óxido de etileno-óxido de propileno de Pluronic® (Wyandotte) o Synperonic® (ICI). En realizaciones particulares, el surfactante no iónico es polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, o trioleato de sorbitano, o mezclas de uno o más de los anteriores.

Las formulaciones que comprenden agentes activos y que son adecuadas para su administración de acuerdo con la invención, pueden comprender componentes inertes o activos adicionales que sean farmacéuticamente aceptables y compatibles con el ingrediente activo. Los excipientes adecuados pueden comprender dextrosa, glicerol, alcohol (por ejemplo, etanol), y similares, y combinaciones de uno o más de éstos con aceites vegetales, propileno glicol, polietileno glicol, alcohol de benzilo, benzil benzoato, dimetil sulfóxido (DMSO), sustancias orgánicas, y similares, para proporcionar una composición adecuada. Adicionalmente, si se desea, la composición puede comprender surfactantes hidrofóbicos o acuosos, agentes de dispersión, agentes de mojado o de emulsificación, agentes isotónicos, agentes de amortiguación de pH, agentes promotores de disolución, estabilizadores, agentes antisépticos, y otros aditivos típicos auxiliares empleados en la formulación de preparaciones farmacéuticas.

Opcionalmente, los agentes activos y cualesquiera otros ingredientes pueden estar recubiertos con un recubrimiento entérico, con preferencia uno que sea un polímero sensible al pH, que se disuelva al pH neutro o ligeramente alcalino del ileo humano (pH 7,5). Un recubrimiento de esta naturaleza actualmente homologado que se utiliza habitualmente, es el EUDRAGIT S®, Rohm Pharma GmbH, Welsterstadt, Alemania. El uso de un recubrimiento sensible al pH tiene la ventaja de llevar a cabo la disolución de recubrimiento en el ileo, con independencia del tiempo de tránsito. Existen otras formas de objetivar las regiones; por ejemplo, un recubrimiento entérico realizado con polímero diazotizado, puede ser solubilizado como bacteria anaeróbica en el ileo terminal y en el ciego, reducir y dividir así el enlace diazo. Existen también recubrimientos entéricos, tales como hidroxil celulosa, que se rompen con el tiempo ya que se hidratan lentamente y se hinchan hasta estallar, para proporcionar el suministro de nutrientes sobre un tramo más largo del tracto intestinal.

Ejemplos de compuestos de suministro han sido descritos en las Patentes U.S. núms. 6.267.988; 5.753.253; 6.531.152; 6.429.290; 5.322.697; 6.511.975; 6.379.705; 5.668.126; 5.462.933, y la solicitud de Patente U.S. núm. 20020094346.

Se ha previsto que el sistema 12 de suministro de catéter de agente de saciedad esté implantado permanentemente en el paciente en un lugar de implantación. También se ha previsto que el depósito de agente de saciedad y bomba puedan estar localizados en el abdomen del paciente o en la pared abdominal del paciente. El término "lugar de implantación" se utiliza para hacer referencia a un sitio en el interior del cuerpo de un sujeto en el que se introduce y se posiciona un dispositivo de suministro de agente activo. "Dispositivo o sistema de suministro de agente activo", según se utiliza aquí significa cualquier dispositivo implantable que sea adecuado para suministrar la formulación de gestión de la saciedad de acuerdo con la invención. "Dispositivo de suministro de agente activo" abarca así cualquier dispositivo implantable con cualquier mecanismo de acción que incluya sistemas difusivos, erosionables o convectivos, por ejemplo, bombas osmóticas, implantes biodegradables, sistemas de electrodifusión, sistemas de electroósmosis, bombas de presión de vapor, bombas electrolíticas, bombas efervescentes, bombas piezoeléctricas, sistemas basados en erosión, o sistemas electromecánicos. Adicionalmente, se contempla una bomba de velocidad programable que tenga un reloj como elemento activo en el que se administran diferentes proporciones de infusión en distintos momentos del día. Las proporciones de infusión variables pueden proporcionar pacientes con un apetito más natural en períodos predeterminados establecidos de acuerdo con ritmos circadianos.

El dispositivo de suministro de medicamento para el suministro de los agentes activos puede ser implantado en el sitio de implantación utilizando métodos y dispositivos bien conocidos en el estado de la técnica. Según se ha indicado anteriormente, un sitio de implantación es un lugar en el interior del cuerpo de un sujeto en el que se introduce y se posiciona un dispositivo de suministro de medicamento. Los sitios de implantación incluyen, aunque sin necesidad de limitación, un lugar subdérmico, subcutáneo, intraperitoneal, u otro adecuado del interior del cuerpo del sujeto. Se prefieren los sitios de implantación subcutánea debido a la conveniencia en la implantación y la retirada del dispositivo de suministro de agente activo. En algunas realizaciones, el sitio de implantación está en el, o cerca del, lugar de suministro, y de ese modo podrá ser un sitio compatible con el suministro intestinal de agente activo (por ejemplo, un lugar subcutáneo o interperitoneal). Por ejemplo, el dispositivo de suministro de agente activo puede ser implantado

en un lugar subcutáneo, y el sitio de suministro puede ser un sitio adecuado en el interior del intestino delgado, con preferencia el ileo. El suministro de agente activo desde un dispositivo de suministro de agente activo en el lugar de implantación que sea distante un lugar de suministro, puede ser llevado a cabo dotando a un dispositivo de suministro de agente activo con un catéter 20, como se describe aquí.

5 En una realización, el lugar de implantación puede estar dentro del propio intestino delgado. En otra realización, el lugar de implantación puede ser el estómago. Todavía en otra realización, pueden existir múltiples sitios de implantación con múltiples sistemas 12 de suministro. Pueden existir también uno o más sistemas 12 de suministro que proporcionen una pluralidad de catéteres 20 de suministro.

10 El sitio de suministro es una zona de los intestinos a la que se suministra el agente activo para su entrada en el tracto digestivo, es decir, un sitio que permite un acceso a múltiples sistemas 12 de suministro. También puede ser uno o más sistemas 12 de suministro que proporcionen una pluralidad de catéteres 20 de suministro.

15 El sitio de suministro es una zona de los intestinos a la que se suministra el agente activo para su entrada en el tracto digestivo, es decir, un sitio que permite el acceso del agente activo hasta los lugares que causan saciedad. Los sitios de suministro incluyen, aunque sin limitación, el ileo o el yeyuno. Los sitios ileacos de suministro tienen un interés particular en la presente solicitud.

20 Una forma preferida de la invención utiliza uno o más agentes activos y/o estimulación eléctrica para tratar la obesidad. El tratamiento se lleva a cabo mediante una bomba 10 implantable y un catéter 20 que tiene un extremo proximal acoplado a la bomba 20, y que tiene una porción de descarga para inyectar dosificaciones terapéuticas de uno o más agentes activos en un sitio de infusión predeterminado de los intestinos delgados. Alternativamente, células encapsuladas seleccionadas para secretar agentes activos apropiados o un polímero de extracción de agente activo, pueden ser implantadas en un sitio de tratamiento predeterminado de los intestinos delgados. En una realización de la invención, la estimulación y/o la infusión se llevan a cabo de una manera aproximadamente continua. En otra forma de la invención, la estimulación o infusión la inicia el paciente en respuesta a los síntomas asociados al hambre o a situaciones que provocan hambre.

30 La presente invención hace uso de un sistema 12 en el que un agente activo u otro fluido que ha de ser suministrado en una posición específica deseada en el interior del intestino, se encuentra almacenado en un depósito 11 que se desplaza directamente mediante una fuerza para instilar el agente activo desde el dispositivo en el intestino delgado del paciente. Se utilizan varios métodos específicos para desplazar el depósito, incluyendo, en general, desplazamiento hidráulico, desplazamiento de tipo de tornillo mecánico, y desplazamiento por fuerza de resorte del depósito de fluido. Adicionalmente, la presente invención comprende una pluralidad de trayectorias de flujo en forma de una pluralidad de lúmenes extensibles fluentemente o similares, que tienen velocidades de flujo diferenciales programables mediante válvulas individuales.

40 De acuerdo con la presente invención, un agente activo que va a ser suministrado a una posición específica deseada del interior del intestino, se encuentra almacenado en un depósito 11 que es desplazado directamente por medio de una fuerza para instilar agente activo desde el dispositivo hacia el intestino. Se pueden utilizar diversos métodos para desplazar el depósito, los cuales se describen con mayor detalle en lo que sigue. Por motivos de simplicidad, la presente invención se describe aquí en términos de tres realizaciones actualmente preferidas que incluyen, en general, desplazamiento hidráulico, desplazamiento mecánico de tipo tornillo, y desplazamiento por fuerza de resorte, del depósito de fluido. Sin embargo, un experto en la materia que pueda beneficiarse de esta descripción, reconocerá que la invención no se limita estrictamente a las realizaciones aquí descritas. Las figuras y otra descripción aquí contenidas, son meramente ilustrativas de la presente invención. La implementación real de la presente invención en un dispositivo implantable de instilación de agente activo variará indudablemente, dependiendo de las circunstancias particulares asociadas al uso previsto, en particular con respecto a la formulación exacta del agente activo y al lugar de suministro en los intestinos. Con preferencia, una bomba tiene un mecanismo para: (a) eliminar el contacto y la interacción entre el agente activo y otros materiales, incluyendo los que comprende la bomba; (b) eliminar los pequeños pasos de agente activo, por ejemplo, a través de la bomba, y (c) permitir el llenado y el vaciado controlados del depósito de agente activo.

55 Un medio para mantener una presión constante en el dispositivo, tal como un fluido volátil, puede ser necesario con un depósito interno de agente activo. Para rellenar el depósito de agente activo, se introduce una jeringa en el depósito a través de una aguja hipodérmica u otro medio adecuado de suministro de fluido. El puerto 15 de suministro de fluido de agente activo se cierra y la bomba se invierte a continuación para arrastrar el agente activo desde la jeringa hacia el depósito 11. Este método elimina también la posibilidad de forzar el agente activo hacia el depósito con la jeringa, y dañar el dispositivo o provocar la sobre-infusión del agente activo.

60 Se describe un sistema de infusión que suministra agente activo al paciente a una velocidad fija y permite que se introduzca en el paciente una dosificación del bolo controlada cuando se necesita. En un ejemplo, existe una bomba que tiene una cabeza voluminosa que se ha dotado de una primera y una segunda trayectorias desde el depósito de bomba hasta un puerto único de salida. La primera trayectoria de flujo comunica con un primer regulador de flujo que restringe el flujo en la primera trayectoria de flujo hasta la velocidad de suministro fija deseada. La segunda trayectoria de flujo comunica con un dispositivo de bombeo operado por el paciente, incorporado en el alojamiento de bomba. El dispositivo de bombeo operado por el paciente puede tener forma de depósito deformable que acumula un bolo

ES 2 280 909 T3

de agente activo, el cual puede ser expelido cuando el depósito se comprime con los dedos del paciente. Un segundo regulador de flujo puede estar incorporado en la trayectoria de flujo de agente activo, corriente arriba del dispositivo de bombeo operado por el paciente, para restringir la dosis que pueda acumularse en el mismo. Una válvula de seguridad puede ser también incorporada en el alojamiento de bomba en comunicación de fluido, corriente abajo, con el dispositivo de bombeo operado por el paciente, para evitar la descarga accidental del bolo de agente activo.

En otra realización preferida, se puede utilizar un conjunto de control de fluido con bombas de puerto único o dual. El conjunto de control de fluido comprende un cuerpo con un puerto de entrada y un puerto de salida. Dos trayectorias de control de fluido han sido definidas en el interior del cuerpo, entre los puertos. Una primera trayectoria de control de fluido ha sido dotada de un primer regulador de flujo, para regular una velocidad de flujo fija de agente activo entre los puertos de entrada y de salida. Una segunda trayectoria de control de fluido está en comunicación de fluido con un dispositivo de bombeo controlado por el paciente, que alberga un bolo de agente activo que puede ser expelido por el paciente. Dichas primera y segunda trayectorias de control de fluido comunican con el puerto de entrada y con el puerto de salida. Un segundo regulador de flujo se encuentra dispuesto en la segunda trayectoria de flujo para limitar la velocidad de acumulación del bolo de agente activo. El depósito comunica con el puerto de salida del controlador de flujo a través de una válvula de seguridad, lo que evita la descarga accidental del bolo de agente activo.

Se describe también un sistema de infusión que ofrece tanto una velocidad fija de suministro de agente activo como la capacidad de que un paciente suministre un bolo de agente activo cuando se necesite dentro de niveles de dosificación seguros.

En general, la formulación de compuestos activos se suministra a una proporción de volumen que es compatible con el sitio de suministro, y a una dosificación que es terapéuticamente efectiva en la inducción de saciedad mientras que se reduce la presencia o el riesgo de efectos colaterales.

Los sujetos que adolecen de, o que son susceptibles a, obesidad, pueden recibir inducción de saciedad durante cualquier período de tiempo deseado. En general, la administración de compuestos activos de acuerdo con la invención puede consistir en una liberación sostenida durante varias horas (por ejemplo, 2 horas, 12 horas, o 24 horas hasta 48 horas o más), hasta varios días (por ejemplo 2 a 5 días o más), hasta varios meses o años. Típicamente, el suministro puede ser continuado durante un período comprendido en la gama de entre alrededor de 1 mes hasta alrededor de 12 meses o más. Los compuestos activos pueden ser administrados a un individuo durante un período, por ejemplo, desde alrededor de 2 horas hasta alrededor de 72 horas, desde alrededor de 4 horas hasta alrededor de 36 horas, desde alrededor de 12 horas hasta alrededor de 24 horas, desde alrededor de 2 días hasta alrededor de 30 días, desde alrededor de 5 días hasta alrededor de 20 días, desde alrededor de 7 días o más, desde alrededor de 10 días o más, desde alrededor de 100 días o más, desde alrededor de 1 semana hasta alrededor de 4 semanas, desde alrededor de 1 mes hasta alrededor de 24 meses, desde alrededor de 2 meses hasta alrededor de 12 meses, desde alrededor de 3 meses hasta alrededor de 9 meses, desde alrededor de 1 mes o más hasta, desde alrededor de 2 meses o más, o desde alrededor de 6 meses o más; u otros rangos de tiempo, incluyendo gamas incrementales, dentro de esos rangos, según se necesite. Este período extenso de suministro de agente activo resulta posible en virtud de la capacidad de la invención para proporcionar una saciedad adecuada, mientras se minimiza la severidad de los efectos colaterales. En realizaciones particulares, los compuestos activos se suministran al sujeto sin necesidad de tener que volver a rellenar el dispositivo. En estas realizaciones, las formulaciones de alta concentración de compuestos activos, tienen un interés particular. Según se utiliza aquí, los términos “liberación sostenida” y “liberación controlada” indican una prolongación de la duración de la liberación y/o de la duración de la acción de un agente activo, y se entienden bien en el estado de la técnica, y se pretende que sean intercambiables, a menos que se indique lo contrario. Aquí, los términos “liberación sostenida” y “liberación controlada” indican una prolongación de la duración de liberación y/o de la duración de la acción de un agente activo, y son bien entendidos en el estado de la técnica y está previsto que sean intercambiables, a menos que se indique lo contrario.

Con preferencia, el suministro de compuestos activos se realiza en forma predefinida, más preferentemente de una manera sustancialmente continua, por ejemplo, sustancialmente ininterrumpida durante un período predeterminado de suministro de agente activo, y más preferentemente a una velocidad, o una gama de velocidades, predeterminada, sustancialmente constante (por ejemplo, una cantidad de agente activo por unidad de tiempo, un volumen de formulación de agente activo por unidad de tiempo). El agente activo se suministra, con preferencia, a una proporción de volumen baja de entre aproximadamente 1 ml/día hasta aproximadamente 20 ml/día, con preferencia desde aproximadamente 10 μ l/día hasta aproximadamente 3,5 ml/día.

La administración de agentes activos mediante suministro, utilizando una bomba implantada de acuerdo con la invención, es una característica de la invención. El suministro con la utilización de una bomba implantada, es conveniente para el sujeto, puesto que los procedimientos de implantación y de retirada son simples y pueden ser realizados en base a un paciente no hospitalario, donde la salud del paciente lo permita. Los dispositivos de suministro de agente activo implantados subcutáneamente o intraperitonealmente, incrementan también la condescendencia del paciente, impiden abusos, reducen el riesgo de infección asociada a las bombas externas o a otros métodos que requieran una perforación repetida de la piel y/o el mantenimiento de un puerto de administración.

El suministro de agente activo a un lugar intestinal a una proporción de volumen baja, es una realización particularmente preferida de la invención. En general, el suministro de agente activo a una proporción de volumen baja, evita la acumulación de agente activo en el lugar de suministro (por ejemplo, efecto de almacenamiento o encharcamiento)

ES 2 280 909 T3

al proporcionar una velocidad de administración que es menor que, igual a, o sólo ligeramente mayor que, la velocidad de retirada de agente activo desde el lugar de suministro.

5 En una realización, un dispositivo de suministro de agente activo proporciona un suministro sustancialmente continuo de agente activo a una velocidad predefinida, hasta los intestinos delgados. Por ejemplo, para el suministro intestinal de agente activo, el agente activo puede ser suministrado a una velocidad desde aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{hora}$ hasta aproximadamente 300 mg/hora, normalmente desde aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{hora}$, 25 $\mu\text{g}/\text{hora}$, o 300 $\mu\text{g}/\text{hora}$, hasta aproximadamente 30 mg/hora, y típicamente entre aproximadamente 50 $\mu\text{g}/\text{hora}$ hasta aproximadamente 3 mg/hora. En un ejemplo específico de realización, el agente activo se suministra a una velocidad desde aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{hora}$, 10 $\mu\text{g}/\text{hora}$, 250 $\mu\text{g}/\text{hora}$, 1 mg/hora, hasta generalmente alrededor de 30 mg/hora. Las cantidades apropiadas de compuestos activos pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la materia en base a, por ejemplo, la potencia relativa de estos agentes activos. La dosis real de agente activo suministrado variará con una diversidad de factores tales como la potencia y otras propiedades del agente activo seleccionado.

15 Se puede utilizar cualquiera de una pluralidad de dispositivos de suministro controlado de agente activo en la presente invención, para realizar el suministro de una formulación de agente activo que comprende compuestos activos. En general, el dispositivo de suministro de agente activo comprende como mínimo un dispositivo de suministro de agente activo y, en una realización, comprende además un catéter de suministro de agente activo, por ejemplo donde el lugar de implantación sea distante del lugar de suministro.

20 Los dispositivos de suministro de agente activo adecuados para su uso con la presente invención, pueden ser ventajosamente uno cualquiera de una diversidad de dispositivos de liberación controlada de agente activo. En general, los dispositivos de liberación de agente activo adecuados para su uso en la invención, comprenden un depósito de agente activo para mantener una formulación de agente activo, o alternativamente algún sustrato o matriz que pueda mantener el agente activo (por ejemplo, un polímero, un sólido vinculante, etc). El dispositivo de liberación de agente activo puede ser elegido a partir de una diversidad de sistemas de suministro controlado de agente activo conocidos en el estado de la técnica. Los dispositivos de liberación controlada de agente activo adecuados para su uso en la presente invención, pueden proporcionar por lo general el suministro de agente activo desde el dispositivo a una cantidad y/o una velocidad seleccionada o ajustada de otra manera, hasta el lugar elegido en el sujeto.

30 En algunas realizaciones, el dispositivo de suministro es uno que está adaptado para el suministro de compuestos activos durante amplios períodos de tiempo. Tales dispositivos de suministro pueden estar adaptados para la administración de compuestos activos durante varias horas (por ejemplo, 2 horas, 12 horas, o 24 horas hasta 48 horas o más), hasta varios días (por ejemplo, 2 a 5 días o más, desde alrededor de 100 días o más), hasta varios meses o años. En algunas de estas realizaciones, el dispositivo está adaptado para el suministro, durante un período comprendido en la gama desde alrededor de 1 mes hasta alrededor 12 meses o más. El dispositivo de suministro de agente activo puede ser uno que esté adaptado para administrar compuestos activos a un individuo durante un período de, por ejemplo, desde alrededor de 2 horas hasta alrededor de 72 horas, desde alrededor de 4 horas hasta alrededor de 36 horas, desde alrededor de 12 horas hasta alrededor de 24 horas, desde alrededor de 2 días hasta alrededor de 30 días, desde alrededor de 5 días hasta alrededor de 20 días, desde alrededor de 7 días o más, desde alrededor de 10 días o más, desde alrededor de 100 días o más; desde alrededor de 1 semana hasta alrededor de 4 semanas, desde alrededor de 1 mes hasta alrededor de 24 meses, desde alrededor de 2 meses hasta alrededor de 12 meses, desde alrededor de 3 meses hasta alrededor de 9 meses, desde alrededor de 1 mes o más, desde alrededor de 12 meses o más, o desde alrededor de 6 meses o más; u otros rangos de tiempo, incluyendo gamas incrementales, dentro de esos rangos, según se necesite. En estas realizaciones, las formulaciones de alta concentración de compuestos activos aquí descritas, son de interés particular para su uso en la invención.

45 La liberación de agente activo desde el sistema 12, en particular la liberación controlada de agente activo, puede ser realizada según una cualquiera de una diversidad de formas de acuerdo con métodos bien conocidos en el estado de la técnica. Cuando el dispositivo de suministro de agente activo comprende un catéter 20 de suministro de agente activo, el agente activo puede ser suministrado a través del catéter 20 de suministro de agente activo hasta el lugar de suministro como resultado de una acción capilar, como resultado de la presión generada desde el dispositivo de liberación de agente activo o bomba 10, por infusión, por electrodifusión, o por electroósmosis, a través del dispositivo y/o del catéter.

55 El sistema 12 de suministro de agente activo debe ser capaz de portar la formulación de agente activo en cantidades, y a una concentración, tales como las que se requieran terapéuticamente, y debe proporcionar protección suficiente a la formulación frente al ataque por parte de los procesos corporales durante la duración de la implantación y el suministro. El exterior se realiza así con un material que tiene propiedades que disminuyen el riesgo de fugas, fragmentación, rotura o deformación, con el fin de evitar la expulsión de su contenido de una manera descontrolada bajo los esfuerzos a los que se vea sometido durante su uso, por ejemplo debido a las fuerzas físicas ejercidas sobre el dispositivo de liberación de agente activo como resultado del movimiento del sujeto, a las fuerzas físicas asociadas a la presión generada en el interior del depósito asociado al suministro de agente activo. El depósito 11 de agente activo, u otro medio de mantenimiento o contención del agente activo, debe ser también de un material tal que evite las reacciones imprevistas con la formulación de agente activo, y que sea, con preferencia, biocompatible (por ejemplo, donde se implante el dispositivo, se sustancialmente no-reactivo con respecto al cuerpo del paciente o a sus fluidos corporales).

ES 2 280 909 T3

Los materiales adecuados para el depósito o el medio de mantenimiento de agente activo, para su utilización en los dispositivos de suministro de la invención, son bien conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo, el material del depósito puede comprender un polímero no reactivo o un metal o una aleación biocompatibles. Los polímeros adecuados incluyen, aunque sin limitarse necesariamente a éstos, polímeros de acrilonitrilo tales como polímero de acrilonitrilo-butadieno-estireno, y similares; polímeros halogenados tales como poli tetrafluoretileno, poliuretano, policlorotrifluoroetileno, copolímero de tetrafluoretileno y hexafluoropropileno; polietileno vinilacetato (EVA), polii-
5 midida; polisulfona; policarbonato; polietileno; polipropileno; copolímero de polivinilcloruro-acrílico; policarbonato-acrilonitrilo-butadieno-estireno; poliestireno; polímeros celulósicos, y similares. Otros ejemplos de polímeros se encuentran descritos en The Handbook of Common Polymers (Manual de Polímeros Comunes), Scott y Roff, CRC Press, Cleveland Rubber Co., Cleveland, Ohio.

Los materiales metálicos adecuados para su uso en el depósito 11 del sistema 12 de liberación de agente activo incluyen acero inoxidable, titanio, platino, tántalo, polímeros y polímeros biodegradables. Ejemplos de polímeros bioestables incluyen, aunque sin necesidad de limitación, la silicona, poliuretano, poliéter uretano, poliéter uretano urea, poliamida, poliacetil, poliéster, polietileno-clorotrifluoroetileno; politetrafluoroetileno (PTFE o "Teflón®"), cau-
15 cho de estireno butadieno, polietileno, polipropileno, óxido de polietileno-poliestireno, poli-a-cloro-p-xileno, polimetilpenteno, polisulfona, y otros polímeros bioestables relacionados. Ejemplos de polímeros biodegradables incluyen, aunque sin necesidad de limitación, los polianhidros, ciclodestranos, ácido poliláctico-glicólico, poliortoésteres, n-vinil alcohol, óxido de polietileno/tereftalato de polietileno, ácido poliglicólico, ácido poliláctico, y otros polímeros bioabsorbibles relacionados.

Cuando la formulación de agente activo se almacena en un depósito 11 que comprende un metal o una aleación metálica, en particular titanio o una aleación de titanio que tenga más del 60%, se prefiere con frecuencia que sea mayor del 85% de titanio para las aplicaciones más críticas, para una elevada capacidad de eficacia y para aplicaciones de larga duración, y para aquellas aplicaciones en las que la formulación sea sensible a la química corporal y al lugar de implantación o en las que el cuerpo sea sensible a la formulación. De manera más preferida, los dispositivos de suministro de agente activo están diseñados para almacenar agente activo a temperatura ambiental o superior.

Los dispositivos de liberación de agente activo adecuados para su uso en la invención, pueden estar basados en uno cualquiera de una diversidad de modos de operación. Por ejemplo, el dispositivo de liberación de agente activo puede estar basado en un sistema difusivo, un sistema convectivo, o un sistema erosionable (por ejemplo, un sistema a base de erosión). Por ejemplo, el dispositivo de liberación de agente activo puede ser una bomba osmótica, una bomba electroosmótica, una bomba de presión de vapor, o una matriz de estallido osmótico, por ejemplo, donde el agente activo está incorporado en un polímero y el polímero proporciona la liberación de la formulación de agente activo simultáneamente con la degradación de un material polimérico impregnado de agente activo (por ejemplo, un material polimérico biodegradable, impregnado de agente activo). En otras realizaciones, el dispositivo de liberación de agente activo puede ser una bomba osmótica, una bomba electroosmótica, una bomba de presión de vapor, o una matriz de estallido osmótico, por ejemplo donde el agente activo esté incorporado en un polímero y el polímero proporcione la liberación de la formulación de agente activo simultáneamente con la degradación del material polimérico impregnado de agente activo (por ejemplo, material polimérico biodegradable, impregnado de agente activo). En otras realizaciones, el dispositivo de liberación de agente activo está basado en un sistema de electrodifusión, una bomba electrolítica, una bomba efervescente, una bomba piezoeléctrica, un sistema hidrolítico, etc.

Los dispositivos de liberación de agente activo basados en una bomba de infusión mecánica o electromecánica, pueden ser también adecuados en la presente invención. Ejemplos de tales dispositivos incluyen los que se describen, por ejemplo, en las Patentes U.S. núms. 4.692.147, 4. 360.019, 4.487.603, 4.360.019, 4.725.852, y similares. En general, los métodos actuales de suministro de agente activo pueden ser llevados a cabo con la utilización de uno cualquiera de una diversidad de sistemas de bomba rellenable, no intercambiable. Se prefieren por lo general las bombas y otros sistemas convectivos debido a su liberación controlada, generalmente más uniforme, con el tiempo. Las bombas osmóticas son las particularmente preferidas debido a sus ventajas combinadas de liberación controlada más uniforme y tamaño relativamente pequeño. Entre las bombas osmóticas, la bomba osmótica DUROST es la particularmente preferida (véase, por ejemplo, el documento WO 97/27840 y las Patentes U.S. núms. 5.985.305 y 5.728.396).

En una realización, el dispositivo de liberación de agente activo es un dispositivo de liberación controlada de agente activo en forma de dispositivo impulsado osmóticamente. Los sistemas preferidos de liberación de agente activo impulsados osmóticamente, son aquéllos que proporcionan una liberación de agente activo comprendida en una gama de velocidades de entre aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{hora}$ hasta aproximadamente 30 mg/hora , y que puede ser suministrado a una proporción de volumen de entre aproximadamente 10 $\mu\text{l}/\text{día}$ hasta aproximadamente 30 $\text{ml}/\text{día}$, con preferen-
60 cia desde aproximadamente 50 $\mu\text{l}/\text{día}$ hasta aproximadamente 10 $\text{ml}/\text{día}$, generalmente desde aproximadamente 200 $\mu\text{l}/\text{día}$ hasta aproximadamente 5 $\text{ml}/\text{día}$, típicamente desde aproximadamente 0,5 $\text{ml}/\text{día}$ hasta aproximadamente 3,5 $\text{ml}/\text{día}$. En una realización, la proporción de suministro volumen/ tiempo, es sustancialmente constante (por ejemplo, el suministro se realiza generalmente en una proporción de +/- aproximadamente el 5% hasta el 10% del volumen citado, durante el período de tiempo citado, por ejemplo, una proporción de volumen aproximada

Ejemplos de dispositivos impulsados osmóticamente adecuados para su uso en la invención, incluyen aunque sin necesidad de limitación, los que se describen en las Patentes U.S. núms. 3.760.984, 3.845.770, 3.916.899, 3.923.426, 3.987.790, 3.995.631, 3.916.899, 4.016.880, 4.036.288, 4.111.202, 4.111.203, 4.203.440, 4.203.442, 4.210.139,

ES 2 280 909 T3

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.

5 En algunas realizaciones, puede resultar deseable proporcionar un catéter de suministro de agente activo con el dispositivo de suministro de agente activo, por ejemplo, donde el lugar de implantación y el lugar de suministro
deseados sean el mismo o adyacentes. El catéter 20 de suministro de agente activo es, en general, un miembro alargado
sustancialmente hueco, que tiene un primer extremo (o extremo "proximal") asociado al dispositivo de liberación de
agente activo o bomba 10 del sistema 12 de suministro de agente activo, y un segundo extremo (o extremo "distal"),
10 para el suministro de la formulación que comprende el agente activo hasta un lugar de suministro deseado del interior
de los intestinos. Donde se utilice un catéter de suministro de agente activo, un primer extremo del catéter de suministro
de agente activo está asociado, o sujeto, al dispositivo de suministro de agente activo, de modo que el lumen del catéter
de suministro de agente activo está en comunicación con el depósito de agente activo en el depósito de suministro de
agente activo, de modo que una formulación contenida en el depósito de suministro de agente activo puede moverse
15 por el catéter de suministro de agente activo, y salir por una salida de suministro del catéter que está situada en el lugar
de suministro intestinal deseado.

20 El cuerpo del catéter define un lumen, cuyo lumen debe tener un diámetro compatible con la provisión de un
suministro de formulación de agente activo libre de fugas, desde el dispositivo de suministro de agente activo, donde
el dispositivo de suministro de agente activo dispensa el agente activo por convección (como, por ejemplo, en el
suministro osmótico). El extremo distal del catéter de suministro de agente activo puede proporcionar una abertura
distinta para el suministro de agente activo, o bien una serie de aberturas.

25 El catéter de suministro de agente activo puede ser fabricado a partir de uno cualquiera de una diversidad de
materiales, y puede ser fabricado a partir del mismo material o de uno diferente, que el depósito del dispositivo de
liberación de agente activo. Materiales impermeables adecuados para su utilización en la producción del dispositivo
de liberación de agente activo, según se describe en lo que antecede, son por lo general adecuados para su uso en la
producción del catéter de suministro de agente activo. Ejemplos de materiales a partir de los cuales se puede fabricar
el catéter de suministro de agente activo, incluyen aunque sin necesidad de limitación, los polímeros, metales; vidrios,
30 poliolefinas (polietileno de alta densidad (HDPE), polietileno de baja densidad (LDPE), polietileno de baja densidad
lineal (LLDPE), polipropileno (PP), y similares); nilones; tereftalato de polietileno; siliconas; uretanos; polímeros de
cristal líquido; PEBAX®; HYTRED®; TEFLON®; perfluoroetileno (PFE); resinas perfluoroalcoxi (PFA); poli(metil
metacrilato) (PMMA); multi-laminados de polímeros, metales, y/o vidrio; nitinol, y similares.

35 El catéter de suministro de agente activo puede comprender materiales o agentes adicionales (por ejemplo, recu-
brimientos sobre la(s) superficie(s) externa o interna del cuerpo del catéter), para facilitar la colocación del catéter de
suministro de agente activo y/o para proporcionar otras características deseables al catéter. Por ejemplo, las paredes
internas y/o externas del catéter de suministro de agente activo pueden estar recubiertas con plata o recubiertas o tra-
tadas de otra manera con agentes anti-microbianos, reduciendo así adicionalmente el riesgo de infección en el lugar
40 de la implantación y de suministro de agente activo.

45 En una realización, el catéter de suministro de agente activo está cargado con una formulación que comprende
agente activo, por ejemplo, se ha pre-llenado con agente activo con anterioridad a su implantación. La carga del ca-
téter de suministro de agente activo reduce el tiempo de inicio del suministro, es decir, el tiempo relacionado con el
movimiento del agente activo desde el dispositivo de suministro de agente activo hasta el extremo distal del catéter de
suministro de agente activo. Esta característica es particularmente ventajosa en la presente invención, donde el dispo-
sitivo de liberación de agente activo del dispositivo de suministro de agente activo libera agente activo a velocidades
de flujo relativamente bajas.

50 Los procedimientos para la implantación o el posicionamiento de otra manera de los dispositivos de suministro
de agente activo para el suministro de un agente activo, son bien conocidos en el estado de la técnica. En general, la
colocación del dispositivo de suministro de agente activo se llevará a cabo con la utilización de métodos e instrumentos
que son bien conocidos en el estado de la técnica, y serán realizados bajo condiciones asépticas con al menos algo de
anestesia local o general administrada al sujeto. La extracción y/o la re-colocación de los dispositivos de suministro de
agente activo pueden ser también llevadas a cabo con la utilización de instrumentos y métodos que están fácilmente
55 disponibles.

60 La bomba de suministro de medicamento puede ser una cualquiera de un número de bombas de infusión implanta-
bles disponibles comercialmente, tales como, por ejemplo, la bomba SYNCHROMED®, Modelo 861 1H, fabricada por
medtronic, Inc., Minneapolis, Minn., o la bomba implantable ARCHIMEDES®, Modelo 2350, fabricada por Codman,
Alemania.

65 La Patente U.S. núm. 5.511.355 de Franetzki, *et al.*, describe un dispositivo de infusión previsto para su implanta-
ción en el cuerpo humano. La Patente U.S. núm. 4.969.871 de Theeuwes *et al.*, describe un dispositivo de suministro
de medicamento que comprende un depósito que contiene un agente beneficioso que ha de ser suministrado. La Patente
U.S. núm. 4.568.331 de Fische *et al.*, describe un dispositivo de dispensación de medicinas desechable. El Catálogo
Heyer Shulte Medical describe un depósito OMMAYA con un dispositivo de conexión-desconexión de provisión de
flujo, o con una bomba de presión. El Catálogo Codman Medical describe un depósito Ommaya con un control de flujo
por presión. "OSMET" de Alza, es una bomba que trabaja por presión osmótica, y con matrices de poliamida de Nova.

ES 2 280 909 T3

Ejemplos de dispositivos de suministro de agente activo se encuentran descritos en las Patentes U.S. núms. 6.541.021, 6.464.687, 6.436.091, 6.312.409, 6.283.949, 5.836.935, y 5.728.396.

5 Los expertos en la materia apreciarán algunos factores que pueden tener influencia en la dosificación requerida para tratar de forma efectiva a un sujeto, incluyendo pero sin limitación, la severidad de la enfermedad o el desorden, los tratamientos previos, la salud general y/o la edad del sujeto, y otras enfermedades que puedan estar presentes. También se deberá apreciar que la dosificación efectiva utilizada para el tratamiento puede incrementarse o reducirse durante el transcurso de un tratamiento particular. Pueden resultar cambios en la dosificación y aparecer como evidentes a partir de los resultados de las pruebas diagnósticas.

10

Adicionalmente, la información relacionada con los detalles de procedimiento o con otros detalles suplementarios con los que aquí se han expuesto, se encuentra descrita en las referencias citadas.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 280 909 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Uso de una formulación que comprende un agente activo seleccionado en el grupo constituido por nutrientes y agentes farmacológicamente activos en una cantidad terapéuticamente efectiva suficiente para inducir o fomentar una sensación de saciedad en un sujeto durante un período de al menos 3 días,

10 en la fabricación de un dispositivo implantable para modular la saciedad en el sujeto mediante suministro gastrointestinal de la formulación a un lugar de acción en el sujeto, con lo que el agente activo está presente en el lugar de acción en el interior del tracto gastrointestinal en una cantidad suficiente para modular la saciedad,

en el que el dispositivo comprende:

15 un sistema de sistema de suministro controlado de agente activo, adaptado para su implantación completa en un lugar de implantación elegido en el grupo consistente en un sitio subcutáneo, un sitio intraperitoneal, un sitio subdérmico, un sitio intramuscular, y un sitio de tejido intraadiposo del sujeto; una bomba, y la formulación.

20 2. Uso de la reivindicación 1, en el que la formulación comprende uno o más nutrientes elegidos en el grupo consistente en aminoácidos, péptidos, proteínas, lípidos, carbohidratos, vitaminas y minerales.

25 3. Uso de la reivindicación 2, en el que la formulación comprende una cantidad de agente activo suficiente para el tratamiento de la saciedad en el sujeto durante un período de al menos 3 días a 10 días.

4. Uso de la reivindicación 2, en el que la formulación comprende una cantidad de agente activo suficiente para el tratamiento de la saciedad en el sujeto durante un período de al menos 4 semanas.

5. Uso de la reivindicación 2, en el que el dispositivo suministra la formulación a una velocidad comprendida entre 0,01 microgramos de agente activo por hora, hasta 300 microgramos de agente activo por hora.

30 6. Uso de la reivindicación 2, en el que el dispositivo está adaptado para el suministro de la formulación a una proporción de volumen de entre 0,01 microlitros por día y 30 mililitros por día.

7. Uso de la reivindicación 2, en el que la formulación comprende una cantidad de agente activo suficiente para el tratamiento de la saciedad en el sujeto durante un período de más de 7 días.

35 8. Uso de la reivindicación 2, en el que la formulación comprende una cantidad de agente activo suficiente para el tratamiento de la saciedad en el sujeto durante un período de más de 20 días.

40 9. Uso de la reivindicación 2, en el que la formulación comprende una cantidad de agente activo suficiente para el tratamiento de la saciedad en el sujeto durante un período de más de 30 días.

45 10. Uso de la reivindicación 2, en el que el dispositivo comprende además una bomba conectada operativamente a un alojamiento, en el que el alojamiento define un depósito, y el depósito comprende una formulación en la que el agente activo está presente en una cantidad suficiente para el tratamiento de la saciedad en el sujeto durante un período de al menos 3 días, y en el que el sistema de suministro de agente activo está adaptado para el suministro del agente activo al ileo de un sujeto.

11. Uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el dispositivo es para el tratamiento del hambre o la obesidad en el sujeto.

50 12. Uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el dispositivo es para el suministro intestinal al intestino delgado.

55 13. Uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el dispositivo es para el suministro intestinal al ileo.

60

65

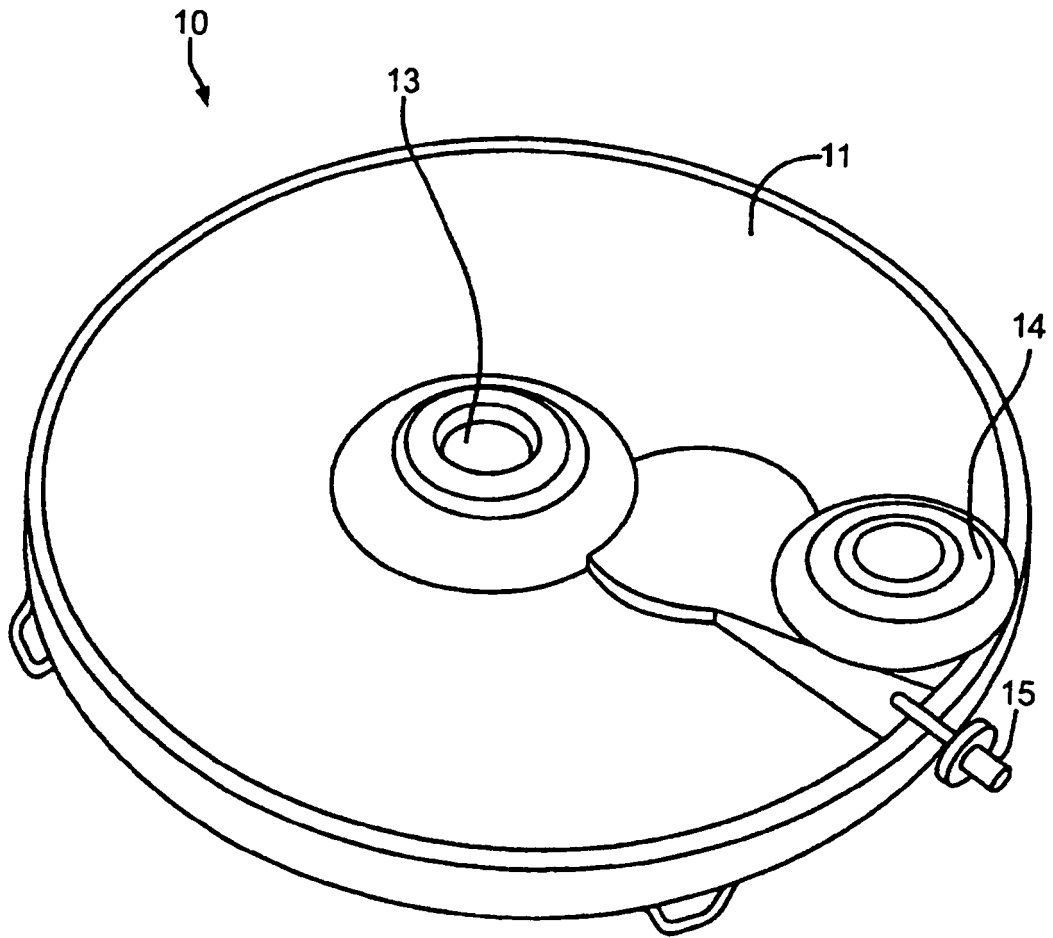


FIG. 1

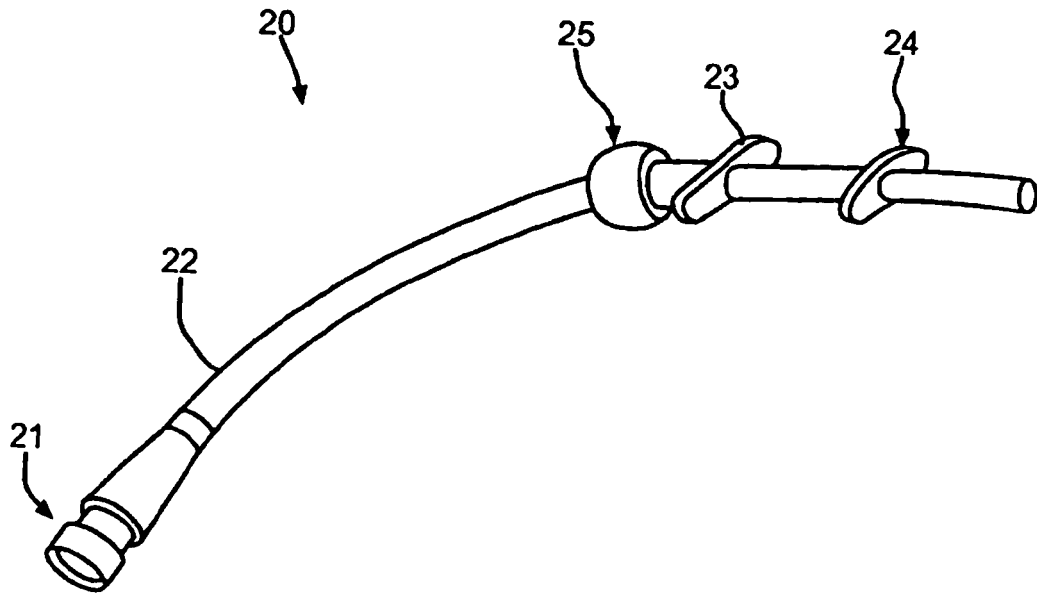


FIG. 2

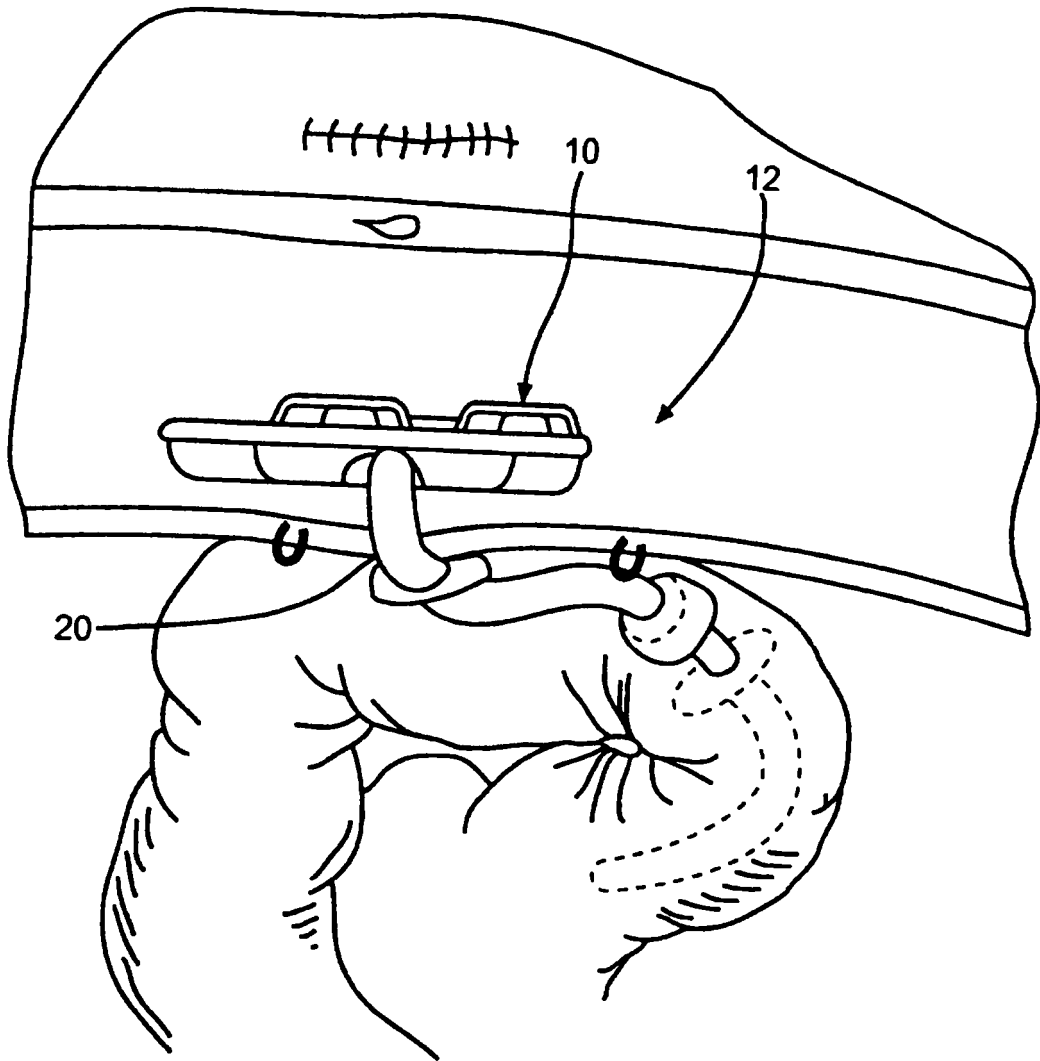


FIG. 3

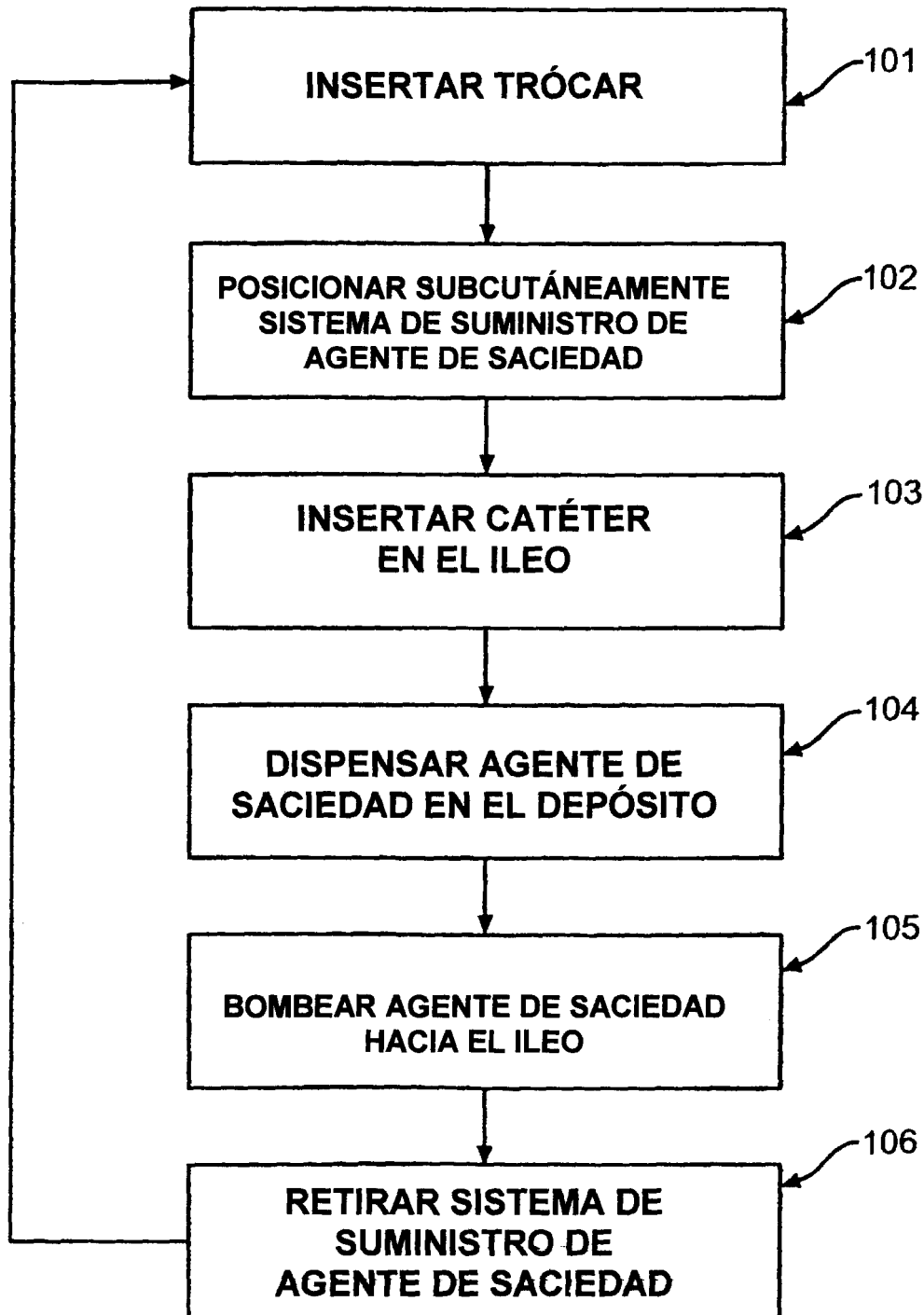


FIG. 4



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① N° de publicación : ES 2 280 909 T3

② Número de solicitud: E 04254741

MODIFICACIÓN DEL FOLLETO DE PATENTE

Se publicó el fascículo de correcciones B9 de la Oficina Europea de Patentes, por ello se producen las siguientes modificaciones en el folleto T3 de la Oficina Española de Patentes:

Página 10, líneas 24 a 28, el párrafo queda como sigue:

El agente activo adecuado para su uso en esta invención, puede ser empleado en forma dispersa en un portador farmacéuticamente aceptable. Según se utiliza aquí, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera de los vehículos farmacéuticos estándar conocidos por los expertos en el estado de la técnica. Por ejemplo, un portador útil es una emulsión comercialmente disponible, ENSURE, pero los lípidos activos, tales como oleato o ácido oleico, son también dispersibles en salsas, aliños, purés, u otros portadores comestibles. La dispersión puede ser realizada de diversas maneras, con preferencia en forma de solución.

Página 11, línea 5, se completa como sigue:

fosfato-solución salina amortiguada). Portadores acuosos adecuados pueden comprender además más de una sal tampón, así como otras sales (tales como sodio y cloruro potásico) y/u otros solubles.

Página 12, líneas 11 a 18:

El sitio de suministro es una zona de los intestinos a la que se suministra el agente activo para su entrada en el tracto digestivo, es decir, un sitio que permite el acceso del agente activo hasta los lugares que causan saciedad. Los sitios de suministro incluyen, aunque sin limitación, el ileo o el yeyuno. Los sitios ileacos de suministro tienen un interés particular en la presente solicitud.

Página 15, líneas 12 a 20, el párrafo queda como sigue:

Los materiales metálicos adecuados para su uso en el depósito 11 del sistema 12 de liberación de agente activo incluyen acero inoxidable, titanio, platino, tántalo, oro y sus aleaciones; aleaciones ferrosas bañadas en oro; titanio bañado en platino; acero inoxidable; aleaciones de cromo y cobalto; y acero inoxidable bañado en nitruro de titanio, titanio, platino, tántalo, oro y sus aleaciones. Ejemplos de polímeros bioestables incluyen, aunque sin necesidad de limitación, la silicona, poliuretano, poliéter uretano, poliéter uretano urea, poliamida, poliacetil, poliéster, polietileno-clorotrifluoroetileno; politetrafluoroetileno (PTFE o "Teflón®"), caucho de estireno butadieno, polietileno, polipropileno, óxido de polietileno-poliestireno, poli-a-cloro-p-xileno, polimetilpenteno, polisulfona, y otros polímeros bioestables relacionados. Ejemplos de polímeros biodegradables incluyen, aunque sin necesidad de limitación, los polianhidros, ciclodestranos, ácido poliláctico-glicólico, poliortoésteres, n-vinil alcohol, óxido de polietileno/ tereftalato de polietileno, ácido poliglicólico, ácido poliláctico, y otros polímeros bioabsorbibles relacionados.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① N° de publicación : ES 2 280 909 T3

② Número de solicitud: E 04254741

MODIFICACIÓN DEL FOLLETO DE PATENTE

Página 16, líneas 17 a 21, se cambian como sigue:

El cuerpo del catéter define un lumen, cuyo lumen debe tener un diámetro compatible con la provisión de un suministro de formulación de agente activo libre de fugas, desde el dispositivo de suministro de agente activo, donde el dispositivo de suministro de agente activo dispensa el agente activo por convección (como, por ejemplo, en sistemas osmóticos de suministro de agente activo), el tamaño del lumen del catéter que conduce de la reserva del sistema de liberación de agente activo puede estar diseñado tal como se conoce en la técnica.

El cuerpo del catéter puede ser cualquiera de una variedad de dimensiones y geometrías (por ejemplo, curvado, sustancialmente recto, afilado, etc), que puede ser seleccionado de acuerdo con su idoneidad para el sitio deseado para el suministro de agente activo. El extremo distal del catéter de suministro de agente activo puede proporcionar una abertura distinta para el suministro de agente activo, o bien una serie de aberturas.